Über die N-Methylolverbindungen einiger aliphatischer Säureamide, insbesondere des Harnstoffs.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät

(II. Sektion)

der

K. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Juni 1907

von

Alexander Hamburger

aus Moskau.

München, Dezember 1907.

Über die N-Methylolverbindungen einiger aliphatischer Säureamide, insbesondere des Harnstoffs.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät

(II. Sektion)

der

K. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Juni 1907

von

Alexander Hamburger

aus Moskau.

München, Dezember 1907.

C. H. Beck'sche Buchdruckerei in Nördlingen

Meiner Mutter

und dem Andenken meines Vaters!

Druckfehler-Berichtigung.

S. 18 statt $2 \cdot C_2H_5O \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2O$
ist zu lesen $2 \cdot C_2H_5O \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2OH$

S. 39 statt Für C_4HgO_2N
ist zu lesen Für $C_4H_9O_2N$

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. A. Einhorn, auf dessen Anregung und unter dessen liebenswürdiger Leitung diese Arbeit entstand, sowie Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf Ritter von Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Inhaltsangabe.

Seite

Theoretischer Teil.

Einleitung: Methylolverbindungen des Ammoniaks und seiner Derivate 1
Methylolverbindungen einbasischer aliphatischer Säureamide . . . 6
Methylolverbindungen des Urethans 17
Formaldehyd und Harnstoff 19
Formaldehyd und Alkylharnstoffe 28

Experimenteller Teil.

Überführung des Methylolacetamids in Methylendiacetamid . . . 36

Methylolpropionamid 37
N-Methylolmethylenbispropionamid 39
Methylenbispropionamid 40
Propionylharnstoff 42
N-Formylpropionamid 43

N-Methylolisobutyramid 45
Diaethylacetamid 46
Methylenbisdiaethylacetamid 46
Diaethylacet-diaethylglycylmethylendiamin 47

N-Methyloldipropylacetamid 49
N-Aethylisovaleramid und Formaldehyd 50
N-Methylolurethan 51
N-Methylolmethylendiurethan 52

N-Monomethylolharnstoff 53
N-Dimethylolharnstoff 55
Base $C_{33}H_{18}N_{13}O_{12}$ 58

Seite

N-Methylolmethylenbis-aethylharnstoff 60
Methylenbisaethylharnstoff 61

N-Methylol-a a-dimethylharnstoff 63
Methylenbis-a a-dimethylharnstoff 64

N-Methylol-a b-dimethylharnstoff 65
Methylenbis-a b-dimethylharnstoff 66

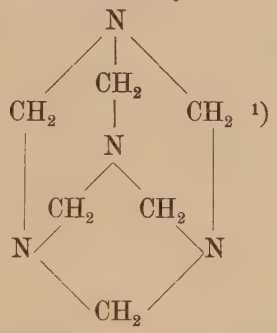
Triaethylharnstoff 66

Theoretischer Teil.

Die Einwirkung des Formaldehyds auf Ammoniak und dessen Alkyl- und -Acylderivate läßt zunächst ein einheitliches Reaktionsschema nicht erkennen.

Während aus Ammoniak und Formaldehyd

Hexamethylentetramin:



entsteht, bilden primäre und sekundäre Amine Verbindungen von dem Typus:

$$(RN=CH_2)_3 \text{ bez. } R_2 \cdot N \cdot CH_2OH,$$

acyliertes Ammoniak endlich tritt mit Formaldehyd zu Körpern zusammen, die je nach der Natur des Säurerestes und den Bedingungen der Reaktion einem der folgenden Formelbilder entsprechen:

$$R \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2OH \qquad CH_2(NH \cdot COR)_2$$

$$CH_2(NH \cdot COR)(N \cdot COR)(CH_2OH)$$

[1]) Duden und Scharff, Ann. 288, 227 ff.

In neuerer Zeit sind nun auch da, wo unter den bisher gewählten Bedingungen die Kondensation weiter gegangen war, die Verbindungen mit der Gruppe $>N-CH_2OH$, — die „N-Methylol“verbindungen isoliert worden. Die in dem Verfolge dieser Arbeiten festgestellten Eigenschaften der neuen Körperklasse haben ferner gelehrt, daß alle Reaktionsprodukte abweichenden Baues, in dem von uns skizzierten Gebiet, aus diesen N-Methylolverbindungen entstehen können.

Hiermit ist eine umfangreiche Gruppe von Reaktionen auf eine einheitliche Grundlage gestellt: Die Einwirkung des Formaldehyds auf den Wasserstoff des eventuell substituierten Ammoniaks vollzieht sich zunächst unter Bildung von N-Methylolverbindungen; diese gehen in den Fällen, wo sie nur als Zwischenphasen erscheinen, in die als Endglieder der Reaktion auftretenden höheren Kondensationsprodukte über.

Bevor wir von diesem Gesichtspunkte aus den Reaktionsverlauf zwischen Ammoniak und Formaldehyd erörtern, empfiehlt es sich das einfachere Verhalten des Acetaldehyds im analogen Falle zu betrachten.

Delépine[1]) hat gefunden, daß der aus Ammoniak und Acetaldehyd primär entstehende Körper:

$$\begin{array}{c} CH_3 \cdot CHOH \\ | \\ NH_2 \end{array}$$

also nach unserer Auffassung, die Methylmethylolverbindung des Ammoniaks, unter Wasserverlust in eine Verbindung übergeht, der auf Grund der Analysenzahlen und einer Molekulargewichtsbestimmung die Struktur:

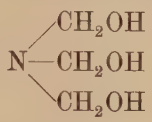
$$\begin{array}{ccc} & NH & \\ & \diagup \quad \diagdown & \\ CH_3 \cdot C & & C \cdot CH_3 \\ | & & | \\ HN & & NH \\ & \diagdown \quad \diagup & \\ & C \cdot CH_3 & \end{array} = 3 \cdot CH_3 \cdot \underset{\substack{| \\ NH_2}}{CHOH} - 3\,H_2O \text{ zukommt.}$$

Acetaldehydammoniak

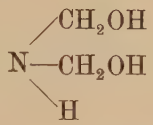
Triaethylidentriamin

[1]) Compt. rend. 125, 951, (1897).

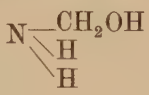
Henry[1]) hat die komplizierteren Vorgänge zwischen Formaldehyd und Ammoniak untersucht. Zunächst gelang es ihm eine Trimethylolverbindung des Ammoniaks zu fassen:



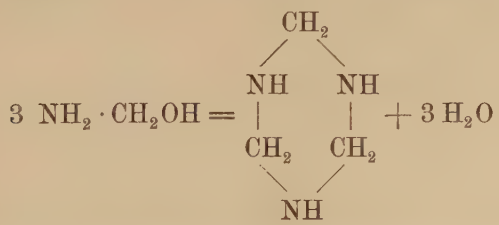
Diese Verbindung, die Henry für das Produkt der ersten Einwirkung des Formaldehyds auf Ammoniak hält, spaltet leicht Formaldehyd ab und geht in

Dimethylolamin: 

oder ein Gemisch von Dimethylol- und Monomethylolamin:

 über.

Als nächste Phase tritt ein dem Triaethylidentriamin analoges Produkt, das in der Form seines Tribenzoylderivates von Duden und Scharff[2]) isolierte Trimethylentriamin auf, dessen Bildung aus drei Molekülen Methylolamin:



im Hinblick auf das analoge Verhalten des Acetaldehydammoniaks sehr wahrscheinlich wird.

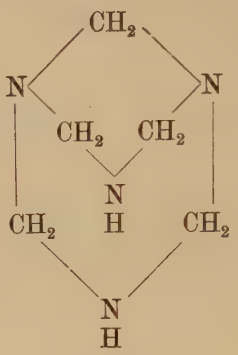
---

[1]) Zentr.Bl. 1903, I, 439.

[2]) Ann. 288, 227.

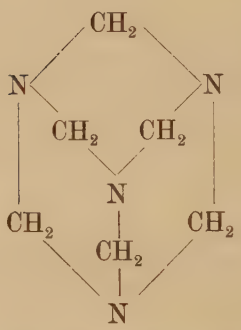
Durch weitere Einwirkung von Formaldehyd und Ammoniak entsteht dann

Pentamethylentetramin:



und schließlich

Hexamethylentetramin:



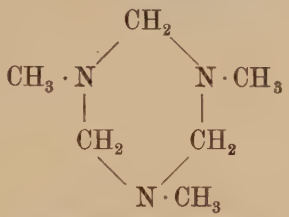
Wenn man ein Wasserstoffatom des Ammoniaks durch Alkyl „schützt", wird am Mechanismus der Reaktion zwar nichts geändert, sie bleibt jedoch naturgemäß bei der Bildung des Trimethylentriamin-Ringes stehen.

Auch beim Methylamin z. B. — ebenso nach den Untersuchungen Henrys[1]) bei seinen Homologen: Aethyl-, Propyl etc. etc. -Amin — entsteht durch die Einwirkung des Formaldehyds zunächst das Methylol der Base. Das von Henry isolierte

Methylaminomethylol: $\begin{matrix} CH_2OH \\ | \\ HNCH_3 \end{matrix}$

[1]) Bull. Acad. Roy. Belg. [3], 8200, (1893).

spaltet in Berührung mit Alkali Wasser ab und es treten, wie Cambier und Brochet[1]) zeigten, drei Moleküle zu dem immer wiederkehrenden Ringsystem



zusammen.

Trimethylentrimethylamin.

„Die leichte und glatte Bildung dieser Sechsringe hat nichts Auffallendes. Die einfachen Aldehyde der Fettreihe besitzen bekanntlich große Neigung bei der Einwirkung von Mineralsäuren, Schwefelwasserstoff oder Schwefelammonium Verbindungen zu bilden, in denen die Kohlenstoffatome alternierend mit O, S oder N zu einem Sechsring verbunden sind.“[2])

Das Triaethylidentriamin, Trimethylentriamin und Trimethylentrimethylamin treten mithin ganz dem Paraldehyd, Trimethylentrisulfid, Thialdin etc. zur Seite.

Der Grund des labilen Charakters der bis jetzt behandelten Methylolverbindungen ist die Neigung des Methylolhydroxyls mit typischem Ammoniakwasserstoff zu reagieren. Wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Formaldehydverbindungen des Ammoniaks und der primären Basen neben der Methylolgruppe noch H am Stickstoff enthalten, lassen sich die experimentellen Schwierigkeiten verstehen, die Reaktion bei der Phase der Methylolverbindungen zum Stillstand zu bringen.

Diese Schwierigkeiten mußten bei der Isolierung der Methylole sekundärer Basen fortfallen.

In der Tat bleibt bei dem von Henry[3]) untersuchten Dimethylamin und seinen Homologen, ferner beim Piperidin

[1]) Compt. rend. 120, 449.
[2]) Duden und Scharff, Ann. 288, 228.
[3]) Bull. Soc. chim. 13, 158.

die Reaktion mit Formaldehyd bei der Bildung von Methylolverbindungen stehen:

$$R \cdot R_1 \cdot NH + CH_2O = R \cdot R_1 \cdot N \cdot CH_2OH.$$

Aus Piperazin und Formaldehyd kann man nach Herz[1]) die Dimethylolverbindung:

erhalten.

Die Methylole der sekundären Basen haben, wie die der primären, die Fähigkeit mit Ammoniakwasserstoff zu reagieren; mit sekundären Aminen z. B. treten sie zu tetraalkylierten Methylendiaminen zusammen:

$$R \cdot R_1 \cdot NCH_2OH + HNR \cdot R_1 = R \cdot R_1 \cdot N \cdot CH_2 \cdot R \cdot R_1.$$

Verbindungen desselben Types entstehen beim Versuch die Methylole der sekundären aliphatischen Basen zu destillieren und bei der Behandlung mit Natrium oder festem Kaliumhydroxyd,[2]) indem durch teilweisen Zerfall in die Komponenten Gelegenheit zu obiger Reaktion gegeben wird.

Die Methylolverbindungen sekundärer Amine sind, obgleich bei ihnen mit dem typischen Wasserstoff auch der labile Charakter der primären Aminmethylole verschwunden ist, infolge ihres leichten Zerfalls in die Komponenten immer noch recht unbeständige Verbindungen.

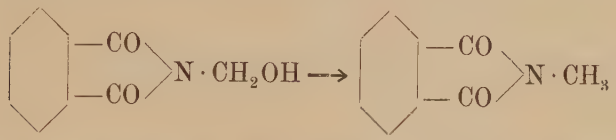
Es ist nun interessant, daß die Haftenergie des Formaldehyds eine größere wird sobald Wasserstoff des Ammoniaks durch Acyle ersetzt wird.

Sachs[3]) stellte aus Phtalimid und Formaldehyd eine Methylolverbindung her, deren Beständigkeit zum ersten Male den Nachweis erlaubte, daß man es bei den N-Methy-

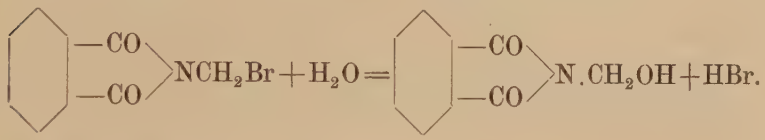
[1]) Ber. 30, 1568, (1897).
[2]) Bull. Soc. chim. 13, 158.
[3]) Ber. 31, 3230, (1898).

lolen nicht mit Additionsprodukten, sondern mit einer echten Kohlenstoff-Stickstoffverbindung zu tun hat.

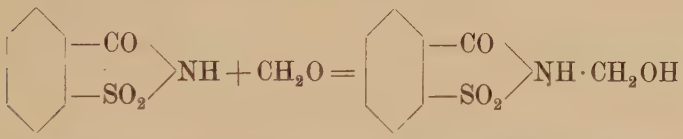
Sachs konnte das Oxymethylphtalimid durch Reduktion in Methylphtalimid überführen:



Das Phtalimidmethylol entsteht auch aus Brommethylphtalimid durch Kochen mit Wasser: [1])



Maselli [2]) fand, daß Formaldehyd mit Saccharin ebenso reagiert wie mit Phtalimid:



Wir haben gesehen, daß die Haftenergie des Formaldehyds zunimmt, wenn die Basicität des Ammoniaks durch Einführung saurer Gruppen herabgesetzt wird. In dem vollkommen acylierten Imidtypus mußten also die N-Methylole den relativ höchsten Grad der Beständigkeit erreicht haben. Die analogen Verbindungen der Amide lassen einerseits eine weniger feste Bindung der Methylolgruppe erwarten, andererseits mußten sie infolge des Wiederauftretens von typischem Wasserstoff im Molekül, die uns von den Methylolverbindungen des Ammoniaks und der primären Amine her bekannte Neigung zur Selbstkondensation zeigen.

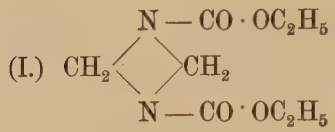
---

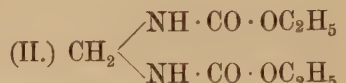
[1]) Ber. 31, 1225, (1898).

[2]) Zentr.Bl. 1900, II, 629; Gaz. chim. Ital. 30, II, 31.

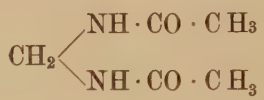
In der Tat wurden die Methylolverbindungen der Säureamide lange Zeit übersehen; die zwischen Amiden und Formaldehyd vollzogenen Kondensationsversuche führten zunächst zu Produkten einer höheren Kondensationsstufe.

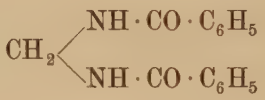
Als Conrad und Hock[1]) sowie Bischoff und Reinfeld[2]) Formaldehyd auf Urethan unter dem Einfluß von Salzsäure einwirken ließen, erhielten sie Anhydroformaldehydurethan (I), die ersteren auch Methylendiurethan (II):

(I.) 

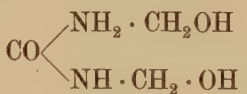
(II.) 

Pulvermacher[3]) kondensierte Formaldehyd mit Acetamid und Benzamid, ebenfalls mittelst Salzsäure zu

Methylendiacetamid 

bez. Methylendibenzamid 

Goldschmidt[4]) hat allerdings, durch Verwendung alkalischer Kondensationsmittel, aus Harnstoff und Formaldehyd einen Körper erhalten, den er für das Dimethylol des Carbamids:

 ansprach.

Im Verlaufe dieser Arbeit soll jedoch gezeigt werden, daß diese Annahme auf einem Irrtum beruhte.

---

[1]) Ber. 36, 2206, (1903).
[2]) Ber. 36, 39.
[3]) Ber. 25, 311, (1892).
[4]) Friedländer, Fortschr. der Teerfarbenf. V, 721.

Erst Einhorn[1]) konnte feststellen, daß die Isolierung der Säureamidmethylole in überraschend leichter Weise gelingt, wenn man die Reaktion zwischen Formaldehyd und Amiden in Gegenwart alkalischer Kondensationsmittel, wie kohlensaurer oder ätzender Alkalien, Barythydrat etc. sich vollziehen läßt.

Die Reaktion ist unter diesen Bedingungen eine ganz allgemeine, indem sie sich auf alle Amide ein- und mehrbasischer Säuren der aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Reihen, die bisher geprüft wurden, erstreckt. In vielen Fällen läßt sie sich auch durch vorsichtige Verwendung von Säuren bewirken.

Einhorn[2]) und seine Mitarbeiter untersuchten die Methylole von Benzamid, Salicylamid, Formamid, Acetamid, Isovalerylamid, Chlor-, Brom-, Jodacetamid, Brompropionamid, sowie Diaethylmalonamid und Succinamid. Die Resultate dieser Studien sind in einer „1. Abhandlung“ Ann. B. 343, S. 207—310 niedergelegt, auf die ich im einzelnen verweisen muß.

Pulvermacher[3]) hatte aus Benzamid und Formaldehyd in salzsaurer Lösung direkt Methylendibenzamid erhalten:

$$CH_2O + 2\,C_6H_5 \cdot CONH_2 = CH_2 \begin{cases} NH \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ NH \cdot CO \quad C_6H_5 \end{cases}$$

Es gelang nun Einhorn und Bischkopf[4]) das Methylolbenzamid $C_6H_5 \cdot CONH \cdot CH_2OH$ durch Behandeln mit zehnprozentiger Schwefelsäure in den gleichen Körper überzuführen.

Bei Anwendung einer verdünnteren Säure läßt sich ein Zwischenprodukt, das Methylolmethylendibenzamid:

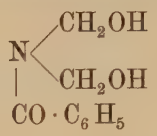
$$CH_2 \begin{cases} NH \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ N \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ \quad | \\ \quad CH_2OH \end{cases}$$

fassen.

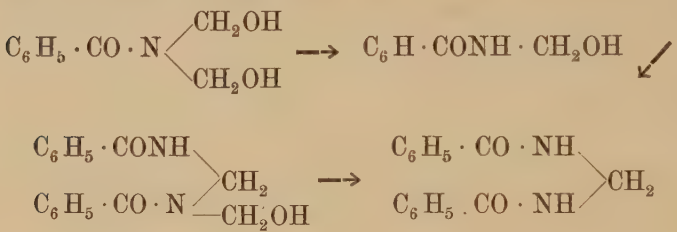
[1]) Ann. 343, 209, (1906).
[2]) Ann. 343, 223 ff.
[3]) Ber. 25, 311, (1892).
[4]) Ann. 343, 225.

das unter den mannigfaltigsten Bedingungen in Formaldehyd und Methylendibenzamid zerfällt.

Nachdem es ferner Szelinski [1]) gelang, als Produkt der ersten Einwirkung von Formaldehyd auf Benzamid in saurer Lösung, ein unbeständiges Öl zu isolieren, das unter Formaldehydverlust leicht in Methylolbenzamid übergeht, und diesem Verhalten nach höchstwahrscheinlich ein Dimethylolbenzamid



ist, dürfte die Reaktion zwischen Formaldehyd und Benzamid in saurer Lösung in folgenden vier Phasen verlaufen: [2])



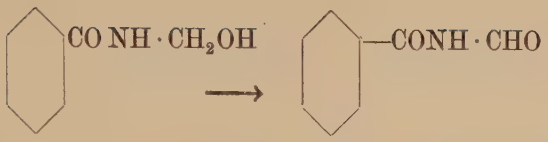
Ein Vergleich dieses Reaktionsverlaufes mit dem zwischen Formaldehyd und Ammoniak bez. alkyliertem Ammoniak ergibt von neuem die Berechtigung einer einheitlichen Auffassung des ganzen Reaktionsgebietes.

Das Methylolbenzamid zeigt, wie bei dem Fortfalle einer Acylgruppe vorausgesehen wurde, eine gegen das Methylolphtalimid abgeschwächte Bindung der Methylolgruppe.

Es zerfällt in seine Komponenten unter Bedingungen, bei denen das Oxymethylphtalimid noch beständig ist. [3])

Immerhin läßt es sich durch Oxydation in das Formylbenzamid

[1]) Ann. 343, 224
[2]) Ann. 343, 214.
[3] Ann. 343, 212.



überführen, wodurch Einhorn und Szelinski[1]) nachweisen konnten, daß auch hier kein lockeres Additionsprodukt, sondern ein Kondensationsprodukt vorliegt. Der gleiche Nachweis gelang später bei einer Reihe von anderen Säureamidmethylolen.

Auch bei den Methylolen der Säureamide finden wir die Fähigkeit des Methylolhydroxyls mit typischem Ammoniak-Wasserstoff zu reagieren nicht nur in der Neigung wieder, sich mit sich selbst zu kondensieren, sondern auch mit anderen Amino- und Amidokörpern zu gemischten Abkömmlingen des Methylendiamins zusammenzutreten:

$$\text{z. B. } R \cdot CONH \cdot CH_2OH + HNR_1R_2 = H_2O + CH_2\begin{matrix} NH \cdot COR \\ NR_1R_2 \end{matrix}$$

$$R \cdot CONH \cdot CH_2OH + R_1 \cdot CO \cdot NH_2 = H_2O + CH_2\begin{matrix} NH \cdot COR \text{ [2]} \\ NH \cdot COR_1 \end{matrix}$$

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Methylolverbindungen einiger aliphatischen Säureamide, insbesondere des Urethans und des Harnstoffs, zu untersuchen.

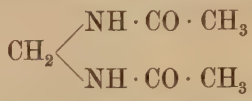
Einhorn und Ladisch[3]) hatten bereits Methylolformamid und Methylolacetamid dargestellt und zu Kondensationen mit aromatischen Verbindungen verwendet.

Bei dem von mir nach einem etwas modifizierten Verfahren gewonnenen Acetamidmethylol war es im Hinblick

---

[1]) Ann. 343, 227.
[2]) Ann. 343, 220.
[3]) Ann. 343, 264.

darauf, daß Pulvermacher[1]) aus Formaldehyd und Acetamid in saurer Lösung direkt Methylendiacetamid



erhalten hatte, von Interesse, das Verhalten gegen Säuren zu prüfen. In der Tat geht es wie Benzamidmethylol und andere Amidmethylole in saurer Lösung in die Methylenbisverbindung über, die durch den Schmelzpunkt 196° identifiziert wurde.

Die Ausbeute ist eine geringe, da selbst bei Anwendung ganz verdünnter Säuren als Hauptreaktion die Verseifung des Amidrestes vor sich geht.

Auch durch trockenes Erhitzen des Methylolacetamids läßt sich Methylendiacetamid in nachweisbarer Menge bilden; zum größten Teil zerfällt aber hierbei die Methylolverbindung in ihre Komponenten. Wenn auch weitere Zwischenphasen nicht isoliert wurden, so dürfte auch hier bis zur Bildung der Methylenbisverbindung ein der Reaktion zwischen Benzamid und Formaldehyd entsprechender Verlauf[2]) angenommen werden.

Bei der Darstellung des Propionamidmethylols konnte beobachtet werden, daß die Bildung der Methylolverbindung außerordentlich schnell und glatt verläuft. Trägt man Propionamid in die pro ccm 0,1 gr $Ba(OH)_2$ oder K_2CO_3 enthaltende theoretische Menge hochprozentigen Formaldehyds ein, so ist nach drei Minuten langem, schwachen Erwärmen in der erkalteten Lösung kein freier Formaldehyd mittelst Tollensscher Lösung[3]) mehr nachzuweisen. Diese Beobachtung konnte ich bei der Darstellung der noch zu beschreibenden Methylolverbindungen wiederholen.

Es ist jedoch nicht nur unnötig bei der Darstellung von Methylolverbindungen die Einwirkung des Alkalis auf

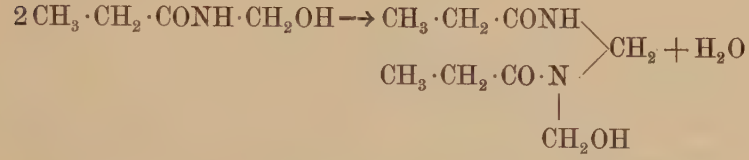
[1]) Ber. 25, 311, 1892.

[2]) s. S. 10.

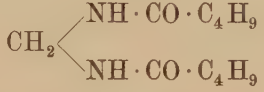
[3]) s. „Experimenteller Teil“ S. 38, Anm. 1.

längere Zeit auszudehnen, sondern oft geradezu zweckwidrig; indem das primär gebildete Säureamidmethylol durch die Fortdauer der alkalischen Reaktion zur Weiterkondensation veranlaßt wird.

So geht das Propionamidmethylol in alkalischer Lösung, bei gewöhnlicher Temperatur langsam, — auf dem Wasserbade innerhalb kurzer Zeit in Methylolmethylenbispropionamid über:



Nach einer Beobachtung Spröngerts[1]) entsteht bei der Einwirkung des Formaldehyds auf Isovaleralamid in alkalischer Lösung neben dem Methylolisovaleralamid auch eine geringe Menge Methylenbisisovaleralamid:



Im allgemeinen scheinen also die aliphatischen Säureamid-Methylole zur Weiterkondensation geneigter zu sein als die aromatischen; bereits alkalische Reaktion genügt bei ihnen zur Einleitung derselben.

Während Benzamidmethylol in verdünnt saurer Lösung einige Zeit beständig ist,[2]) und bei längerem Digerieren zunächst in Methylolmethylendibenzamid übergeht, genügen beim Propionamidmethylol und anderen aliphatischen Säureamidmethylolen ganz geringe Mengen von Mineral-Säuren, um sie in kürzester Zeit in die Bisverbindungen überzuführen.

Methylenbispropionamid entsteht außer auf die eben erwähnte Weise durch Erhitzen des Propionamidmethylols für

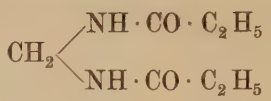
---

[1]) Spröngerts, Dissertation, München 1905. pag. 18.

[2]) Ann. 343, 224.

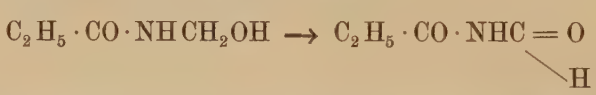
sich; ferner durch direkte Kondensation von Propionamid und Formaldehyd und in besonders glatter Reaktion aus molekularen Mengen der Methylolverbindung und des Amids bei Gegenwart von Säuren. (Alkalien wirken hier nicht kondensierend.)

Das Methylenbispropionamid:

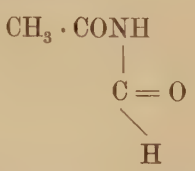


zeigt wie die übrigen Vertreter dieses Typus eine außerordentliche Beständigkeit. Mit den stärksten Agentien unternommene Versuche, durch Oxydation der Methylengruppe zwischen den zwei Stickstoffatomen, zu diacylierten Harnstoffen zu gelangen, blieben ohne jede Einwirkung auf den äußerst stabilen Körper.

Auch beim Propionamidmethylol gelingt der Nachweis, daß der Formaldehyd nicht etwa addiert, sondern durch eine echte Kohlenstoff-Stickstoffbindung gebunden wurde, durch die Oxydation zu Formylpropionamid:



Ebenso ließ sich durch Oxydation von Acetamidmethylol in geringer Menge ein Körper gewinnen, der den Schmelzpunkt des von Pinner[1]) aus Formimidoäther und Essigsäureanhydrid dargestellten Formylacetamids:



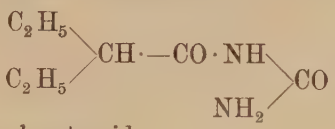
zeigte.

Das Methylolisobutyramid schließt sich in seinem Verhalten einerseits dem Propionamidmethylol, andererseits den

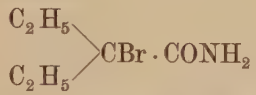
[1]) Ber. 16, 1652.

von Spröngerts[1]) dargestellten nächsten Gliedern der Reihe, den Methylolen des Isovaleramids und Diaethylacetamids an. —

Die Gruppierung des Diaethylacetamids, dessen Methylolverbindung Einhorn und Spröngerts[2]) bereits dargestellt hatten, findet sich in mehreren Stoffen, denen hypnotische Wirkung zukommt, so z. B. im Diaethylacetylharnstoff:



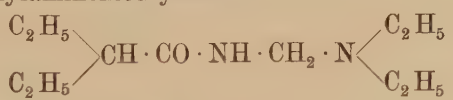
und im Br.Diaethylacetamid:



das unter dem Namen „Neuronal“ als Schlafmittel von Bedeutung geworden ist.

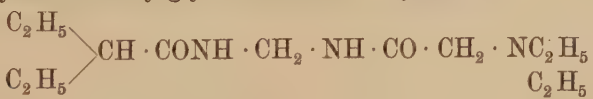
Es lag daher nahe die Kondensationsfähigkeit des Methyloldiaethylacetamids zur Schaffung neuer, den Diaethylacetamidorest enthaltender Verbindungen zu benützen und deren physiologisches Verhalten zu prüfen.

In der Tat zeigt das von Einhorn und Spröngerts[3]) aus Diaethylamin und Methyloldiaethylacetamid erhaltene Diaethylacetdiaethylaminomethylamid:



schwach narkotische Wirkung.

Die physiologische Untersuchung des von mir aus Diaethylglycocollamid und Methyloldiaethylacetamid erhaltenen Diaethylacetdiaethylglycocollaminomethylamids:

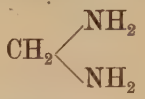


ist noch nicht abgeschlossen. —

---

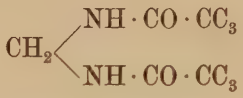
[1]) Ann. 343, 270.
[2]) Ann. 343, 270.
[3]) Ann. 343, 271.

Das Methylol des Diaethylacetamids geht auf verschiedene Weise in die Methylenbisverbindung über, die bei dem Nachweis des von Einhorn und Mauermeier aufgefundenen Methylendiamins:

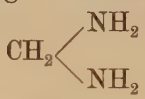


eine gewisse Rolle gespielt hat.

Die Genannten[1]) hatten beobachtet, daß Methylenbistrichloracetamid:



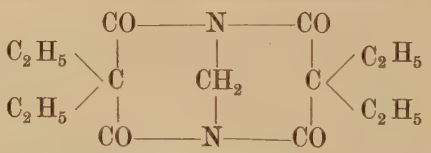
beim Auflösen in Kalilauge in Methylendiamin:



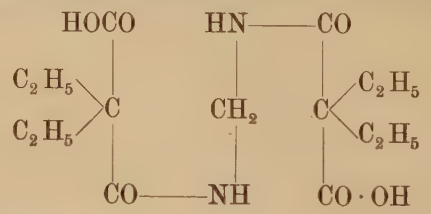
und trichloressigsaures Kalium zerfällt.

Der Nachweis des infolge seiner Unbeständigkeit an und für sich nicht isolierbaren Methylendiamins gelang durch Schütteln seiner alkalischen Lösung, mit Diaethylmalonylchlorid.

Methylendiamin verbindet sich mit zwei Molekülen desselben zu Bisdiaethylmalonylmethylendiamin:



Neben diesem Körper entsteht sein partielles Verseifungsprodukt, die Bisdiaethylmalonmethylendiaminsäure:



[1]) Ann. 343, 306—310.

Beim Erhitzen geht diese Säure unter Kohlensäureabspaltung in Methylenbisdiaethylacetamid

$$(C_2H_5)_2HC \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2$$

über.[1])

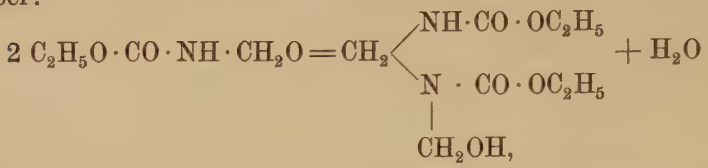
Das Dipropylacetamid war das höchste Homologe der auf ihr Verhalten gegen Formaldehyd von mir untersuchten aliphatische Säureamide. Auch hier gelang es, allerdings erst bei Anwendung von überschüssigem Formaldehyd, eine Methylolverbindung zu erhalten, die sich von ihren niederen Homologen durch Schwerlöslichkeit in Wasser — sie ist in kaltem Wasser kaum löslich — unterscheidet.

Die Methylolverbindungen der aliphatischen Amide, zeigen wie die der aromatischen Reihe durchwegs einen tieferen Schmelzpunkt als das entsprechende Amid, ferner ist die Wasserlöslichkeit eine größere geworden. Das an und für sich gute Kristallisationsvermögen wird bei den niederen Gliedern der Reihe beinträchtigt durch die außerordentliche Wasserlöslichkeit und Hygroscopicität, den niederen Schmelzpunkt und die leichte Zersetzlichkeit, vor allem in nicht ganz reinem Zustand. Bei der Empfindlichkeit der Metylolverbindungen gegen Säuren, spielt hiebei die weitgehende Verseifbarkeit der niederen Fettsäureamide und das dadurch bedingte Auftreten freier Fettsäuren eine Rolle. Bei den Amidmethylolen mit höheren aliphatischen Resten (etwa vom Isovaleramid an) treten diese unerquicklichen Eigenschaften zurück. In absolut reinem Zustand halten sich, wie ich mich an einem fast 2 Jahre alten Präparat von Methylolpropionamid überzeugen konnte, auch die Methylolverbindungen der niederen Glieder lange Zeit unverändert.

Die von mir dargestellten Methylolverbindungen des Urethans und vor allem des Harnstoffs zeigen eine auch von den niedrigsten aliphatischen Säureamidmethylolen nicht erreichte Neigung zur Weiterkondensation.

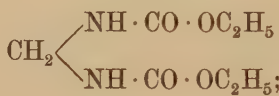
[1]) Ann. 343, 310.

Das Methylolurethan entsteht als Produkt der ersten Einwirkung des Formaldehyds auf Urethan in alkalischer Lösung; die Reaktion läßt sich jedoch nur dann in dieser Phase festhalten, wenn das alkalische Kondensationsmittel sofort nach der Bildung der Methylolverbindung wieder entfernt wird. Letztere geht nämlich unter dem Einfluß alkalischer Reaktion sehr schnell in Methylolmethylendiurethan über:

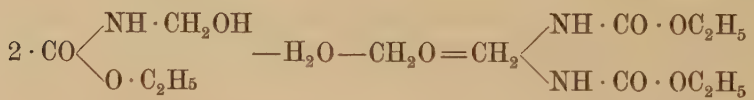


das als Endprodukt der Einwirkung von Formaldehyd auf Urethan in alkalischer Lösung erhalten wird.

Methylolmethylendiurethan gibt beim Erhitzen unter Formaldehydverlust Methylendiurethan:



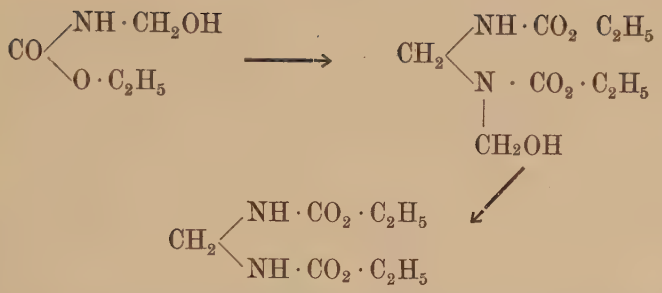
der gleiche Körper läßt sich aus Methylolurethan durch Einwirkung von Salzsäure gewinnen:



Bischoff und Reinfeld[1]) haben, wie bereits erwähnt, das Methylendiurethan direkt aus Urethan und Formaldehyd in salzsaurer Lösung erhalten. Nachdem es sich nun gezeigt hat, daß Methylolurethan in Methylolmethylendiurethan und dieses weiter in Methylendiurethan übergeht, scheint auch obige Reaktion, analog der zwischen Formaldehyd und Benzamid, sowie Acetamid etc. in 3 Phasen zu verlaufen:

---

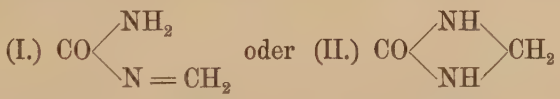
[1]) Ber. 36, 39.



Das Urethan schließt sich demnach in seinem Verhalten gegen Formaldehyd vollkommen den bisher betrachteten Amiden an.

Über die Einwirkung des Formaldehydes auf Harnstoff lagen schon zahlreiche, teilweise sich widersprechende Literaturangaben vor.

Nach Tollens[1]) und Hölzer[2]) ist der aus Harnstoff und Formaldehyd entstehende amorphe und durch seine Unlöslichkeit in allen Lösungsmitteln ausgezeichnete Niederschlag-Methylenharnstoff:



Lüdy[3]) und später Thoms[4]) haben den gleichen Körper aus den Componenten auch bei Gegenwart von Salzsäure erhalten.

Dagegen will Goldschmidt[5]) aus Harnstoff und Formaldehyd in salzsaurer Lösung ein Kondensationsprodukt erhalten haben, das zwar die von obengenannten Autoren beschriebenen physikalischen Eigenschaften, jedoch die wesentlich abweichende Zusammensetzung $C_5H_{10}N_4O_3$ besitzt.

---

[1]) Ber. 17, 659.

[2]) Ber. 18, 3302; Ber. 29, 2752.

[3]) Wiener Monatshefte 10, 295.

[4]) Ber. der Deutschen Pharm. Gesellschaft, Band 7, S. 254, 161; Zentr.Bl. 1897, II, 144, 736, 737.

[5]) Ber. 29, 2438.

Eine aus diesem Widerspruch sich entwickelnde Polemik,[1]) welche Goldschmidt zu einer Nachprüfung seiner Resultate veranlaßte, hatte nur den Erfolg, daß die sich entgegenstehenden Angaben in vollem Umfang aufrecht erhalten blieben.

Eine experimentelle Nachprüfung der Einwirkung von Formaldehyd auf Harnstoff in salzsaurer Lösung, die unter diesen Umständen notwendig erscheint, lag nicht im Rahmen dieser Arbeit. Während die Tollens'sche Auffassung des Reaktionsverlaufes, abgesehen von den übereinstimmenden Befunden der Arbeiten von Hölzer,[2]) Lüdy[3]) und Thoms,[4]) eine weitere Bestätigung durch eine Untersuchung von Hemmelmeier[5]) findet, der aus sogenanntem „Chlormethylalkohol" und Harnstoff einen Körper von den Eigenschaften und der Zusammensetzung des Tollens'schen Methylenharnstoffs erhielt, sind die Beobachtungen Goldschmidts bis jetzt nicht wiederholt worden.

Goldschmidt[6]) hatte ferner gefunden, dass aus Harnstoff und Formaldehyd in alkalischer und neutraler Lösung Produkte von anderer Zusammensetzung entstehen als in saurer.

In alkalischer Lösung erhielt er[7]) einen Körper, der zwar ebenfalls amorph, aber zum Unterschied von den bis dahin aus Harnstoff und Formaldehyd erhaltenen, in heißem Wasser, wenn auch unter Zersetzung löslich war und bereits beim Liegen an der Luft Formaldehyd abspaltete.

Nach den Analysen Goldschmidts hat die Verbindung folgende Zusammensetzung:

Analyse I: C = 29,50%; H = 6,78%; N = 22,95%[8])
Analyse II: C = 29,52%; H = 6,55%: N = 23,43%[9])

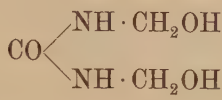
---

[1]) Zentr.Bl. 1897, II, S. 144, 736, 737.
[2]) l. c. [3]) l. c. [4]) l. c.
[5]) Wiener Monatshefte 12, 94.
[6]) Chemiker-Zeitung 1897 (46), 460, 21.
[7]) Friedländer, Fortschritte d. Teerfarbenf. V, 721.
[8]) Chemiker-Zeitung (1897) 21, 460.
[9]) Friedländer, Fortschritte d. Teerfarbenf. V, 721.

Goldschmidt bezieht diese Werte auf die Formel $C_3H_8N_2O_3$, welcher die Prozentzahlen:

$$C = 29{,}97\%; \quad H = 6{,}71\%; \quad N = 23{,}37\%$$

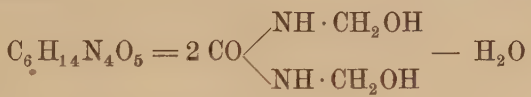
entsprechen, und schreibt der Substanz die Konstitution eines Dimethylolharnstoffs:



zu.

Dieser Auffassung, die sich als eine irrtümliche erwiesen hat, soll gelegentlich der Besprechung[1]) des von mir dargestellten, mit obiger Verbindung keineswegs übereinstimmenden echten Dimethylolharnstoffs, noch nähergetreten werden.

Goldschmidt erwähnt,[2]) daß der angebliche Dimethylolharnstoff, nach zweimaligem Umlösen aus Wasser, die Zusammensetzung



annimmt.

Endlich hat Goldschmidt auch Angaben über die Einwirkung des Formaldehyds auf Harnstoff in neutraler Lösung gemacht. Hier seine eigenen Worte:

„In neutraler Lösung erhielt ich meist ein Gemisch eines in Wasser löslichen und eines unlöslichen Körpers. Der erstere scheint (!) der oben erwähnte (Dimethylolharnstoff) zu sein. Der unlösliche scheint (!) die Zusammensetzung $C_5H_{12}N_4O_4$ zu haben.“[3])

Für $C_5\ H_{12}\ N_4\ O_4$	C:	H:	N:
Berechnet:	31,30%	6,2%	29,16%
Gefunden:	31,83%	5,9%	29,68%.

---

[1]) s. S. 24 ff.

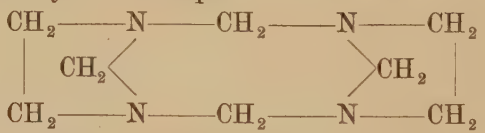
[2]) u. [3]) Chemiker-Zeitung 1897, 460.

Bei einer kritischen Betrachtung der bis jetzt beschriebenen Kondensationsprodukte aus Harnstoff und Formaldehyd, muß hervorgehoben werden, daß es sich in keinem Falle um ein gut definiertes chemisches Individuum, sondern durchgehends um amorphe,[1]) unlösliche, unzersetzt nicht schmelzbare und deshalb nur mangelhaft zu reinigende und zu charakterisierende Körper handelt. Die Analysen, auf Grund deren Formeln für diese Substanzen aufgestellt wurden, sind, wie wir gesehen haben, oft recht ungenau.

Dazu stimmten die physikalischen Eigenschaften des Goldschmidt'schen Dimethylolharnstoffs wenig mit den bisher an den Säureamidmethylolen beobachteten überein. Letztere zeigen mit großer Regelmäßigkeit einen tieferen Schmelzpunkt und größere Wasserlöslichkeit als die Muttersubstanz, ferner ein vorzügliches Krystallisationsvermögen. Dem Dimethylolharnstoff von Goldschmidt war unschmelzbar, in Wasser unzersetzt nicht löslich und amorph.

Nun war beim Harnstoff von vornherein mit der Möglichkeit eines komplizierten Verhaltens gegen Formaldehyd zu rechnen, wie es bei Körpern mit mehreren Ammoniakresten (also mit viel typischem Wasserstoff), schon beobachtet worden war.

Bischoff und Reinfeld[2]) erhielten aus Aethylendiamin und Formaldehyd den Körper



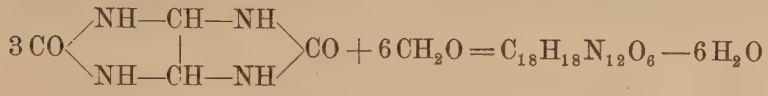
Aus Glycoluril und Formaldehyd entsteht nach Behrend, Mayer und Reuschke,[3]) ein dem Kondensationsprodukt aus

[1]) Auffallenderweise findet sich in V. v. Richters „Chemie der Kohlenstoffverbindungen" 10. Aufl., B. 1, pag. 466 bei Methylenharnstoff die offenbar auf einem Irrtum beruhende Angabe „körnige Kristalle". In der zitierten Originalabhandlung Ber. 29, 2751 ist von Kristallen keine Rede. (cf. auch C. 1897, II, 736.)

[2]) Ber. 36, 35 (1905).

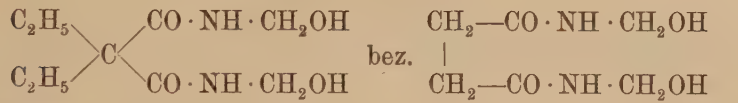
[3]) Ann. 339, 2.

Harnstoff und Formaldehit in salzsaurer Lösung, in physikalischer Beziehung ähnlicher, hochmolecularer Körper:



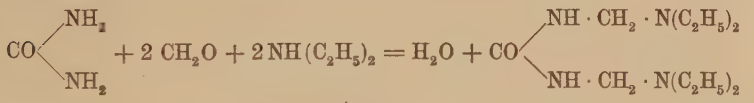
Andererseits sprach das Verhalten anderer Diamide, für den von Goldschmidt angenommenen Reaktionsverlauf.

Einhorn und Spröngerts[1]) hatten aus Diaethylmalonamid und aus Succinamid in alkalischer Lösung glatt die Dimethylole:



erhalten.

Ferner[2]) gelangten sie durch Kondensation von Harnstoff mit 2 Molecülen Formaldehyd und sekundären Aminen zu Körpern, die sich von einer symmetrischen Dimethylolverbindung des Harnstoffs ableiten:



etc. . . .

Es erschien daher nicht unnötig, die Goldschmidt'schen Angaben über die Kondensationsprodukte des Harnstoffs in alkalischer Lösung nachzuprüfen und besonders nach der beim Urethan etc. erprobten Methode, die Isolierung von gut charakterisierten Methylolen des Harnstoffs zu versuchen.

In der Tat gelang es auch hier, nach anfangs vergeblichen Versuchen, gut kristallisierte, leicht lösliche Methylolverbindungen zu fassen, die allerdings eine ganz außerordentliche Neigung zeigen, unter den verschiedensten Bedingungen in hochmoleculare Körper überzugehen, die sich den bisher

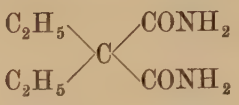
---

[1]) Ann. 343, 272.

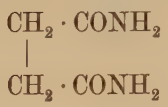
[2]) Spröngerts, Inaugural-Dissertation, München 1905, S. 22.

beschriebenen Kondensationsprodukten aus Harnstoff und Formaldehyd nähern.

Einhorn und Spröngerts[1]) konnten aus Diaethylmalonamid



und Succinamid



auch bei Anwendung von nur einem Molekül Formaldehyd stets nur die Dimethylolverbindungen erhalten; die Hälfte des Amides konnte bei diesen Versuchen unverändert zurückgewonnen werden.

Beim Harnstoff gelingt es, bei Anwendung der berechneten Menge Formaldehyd zu einem kristallisierten Monomethylol zu gelangen, das allerdings von dem stets nebenher entstehenden Dimethylol schwer zu reinigen ist. Immerhin genügt der bereits nach einmaligem Umlösen erreichte Grad der Reinheit, um den Monomethylolharnstoff durch die Analyse, Schmelzpunkt und vor allem sein Verhalten gegen Säuren scharf vom Dimethylolharnstoff zu unterscheiden.

Während eine wässerige Lösung des letzteren durch Zusatz von etwas verdünnter Salzsäure erst nach Stunden durch Ausscheidung eines unlöslichen Niederschlags getrübt wird, gibt eine Lösung des ersteren unter denselben Umständen sofort eine flockig-amorphe Fällung.

Die Dimethylolverbindung entsteht bei Anwendung von 2 Mol. CH_2O, nach derselben Methode, wie der Monomethylolharnstoff.

Sie ist eine gut kristallisierende, in Alkohol und in kaltem Wasser beträchtlich lösliche Verbindung, die wie ein

---

[1]) Spröngerts, Inaugural-Dissertation S. 25 und 27, München 1905.

Vergleich zeigt keineswegs identisch ist mit dem Goldschmidtschen Harnstoffdimethylol:

		Dimethylolharnstoff	Goldschmidts „Dimethylolharnstoff“
Krystallform		Aus Alkohol: Prismen Aus Wasser: glänzende Blättchen	amorph
Schmelzpunkt		126°	kein Schmelzpunkt
Löslichkeit: in kaltem H_2O		ziemlich leicht löslich	unlöslich
in warmem H_2O		leicht löslich, beim Erkalten unzersetzt auskristallisierend	in heißem Wasser nur unter Zersetzung löslich
in Alkohol		beim Erwärmen ziemlich leicht löslich	unlöslich
Verhalten beim Erhitzen		geht bei raschem Erhitzen in weißen amorphen Körper über	
Verhalten der H_2O Lösung gegen:	Alkali	geht allmählich in amorphen unlöslichen Körper über	
	Säure	beim Versetzen mit wenig, verd. Säure nach einigen Stunden amorphe Fällung	

Abgesehen von den mangelhaften Ergebnissen der Analyse (Goldschmidt fand bei 2 Bestimmungen 0,5% C weniger als die Theorie für Dimethylolharnstoff $C_3 H_8 N_9 O_3$ fordert,[1]) spricht gegen die Auffassung dieses Forschers vor allem auch das physikalische Verhalten seines „Dimethylolharnstoffs“. Wie wir bereits erwähnten, läßt dieser sämtliche Merkmale einer Methylolverbindung vermissen, die unserem Dimethylolharnstoff dagegen zukommen. Zu unseren Gunsten spricht ferner der Vergleich mit dem Monomethylolharnstoff und die Fähigkeit zur Weiterkondensation in alkalischer und saurer Lösung.

Um endgültig zu entscheiden, ob Goldschmidt vielleicht ein Polymeres des Dimethylolharnstoffs in Händen gehabt hat,

[1]) Friedländer, Fortschritte d. Teerfarbenf. V, 721; Chemiker-Zeitung 1897, 21, 460.

versuchte ich nach seinen Angaben[1]) einen Körper, von der von ihm beobachteten Zusammensetzung darzustellen. Hierbei zeigte sich, daß die von Goldschmidt nicht näher angegebene Konzentration der als Kondensationsmittel verwendeten Kalilauge, für die Zusammensetzung des Produkts von wesentlicher Bedeutung ist. Zwei mit verschiedenen Mengen KOH durchgeführte Parallelversuche lieferten Niederschläge, die zwar die von Goldschmidt angegebenen physikalischen Eigenschaften zeigten, aber weder unter sich, noch mit den Daten Goldschmidts übereinstimmende Analysenwerte gaben.

Bei beiden Versuchen wurde der Harnstoff nach den Angaben Goldschmidts in dem 5fachen Gewicht ca. 40% Formaldehyds aufgelöst, und bei Versuch 1 auf 1 gr Harnstoff ein Tropfen Kalilauge 1 : 1, bei Versuch 2 — 5 ccm derselben Lauge zugegeben. Die Weiterbehandlung des allmählich ausfallenden amorphen Niederschlags erfolgte genau nach der Goldschmidt'schen Vorschrift.

In nachstehender Tabelle sind die Analysenresultate der aus Versuch 1 und 2 erhaltenen Substanzen mit den Daten Goldschmidts[2]) verglichen.

	Goldschmidts Versuche		Meine Versuche nach Goldschmidt	
Kondensationsmittel	KOH in nicht angegebener Menge		Versuch 1: 1 Tropfen KOH 1 : 1 auf 1 gr Harnstoff	Versuch 2: 5 ccm KOH 1 : 1 auf 1 gr Harnstoff
	A)[2])	B)[2])		
C%	29,5%	29,52%	33,29%	33,14%
H%	6,78%	6,55%	6,46%	6,53%
N%	22,95%	23,45%	32,70% 32,92%	25,13% 25,49%

Es muß daraus geschlossen werden, daß die Zusammensetzung des Goldschmidt'schen Körpers, von der in der Patent-

[1]) Friedländer, Fortschritte d. Teerfarbenf. V, 721.

[2]) Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenf. V, 721 (A); Chemiker-Zeitung 1897, 21, 460 (B).

vorschrift nicht näher definierten Alkali-Konzentration wesentlich abhängt und insofern nur eine zufällige ist, als durch die Wahl anderer Konzentrationsbedingungen Produkte von anderer Zusammensetzung entstehen.

Wie bereits erwähnt, gehen die Methylolverbindungen des Harnstoffs beim Erhitzen, durch Behandeln mit Säuren oder Alkalien, beim Liegen an der Luft und wie es scheint sehr langsam auch im verschlossenen Gefäß in amorphe, unlösliche Produkte über. Diese wurden im einzelnen nicht näher untersucht.

Besonderes Interesse schienen jedoch die aus Mono- und Dimethylolharnstoff durch Alkalien beziehungsweise Säuren entstehenden Körper, infolge ihrer physikalischen Ähnlichkeit mit den direkt aus Harnstoff und Formaldehyd durch die gleichen Agentien erhaltenen zu verdienen.

Die Analyse der aus alkalischen Lösungen des Dimethylolharnstoffs nach längerem Stehen ausfallenden amorphen Niederschläge zeigte, daß dieselben ebenso wie die bereits betrachteten, direkt aus Harnstoff und Formaldehyd bei ungehemmter Einwirkung von Alkali erhaltenen Substanzen, keine konstante Zusammensetznng besitzen:

	Kondensationsmittel	Versuchsdauer	Analyse C%	Analyse H%	Analyse N%
3 gr Dimethylolharnstoff in 10 ccm Wasser gelöst	0,1 gr K_2CO_3	22 Tage	33,51%	6,27%	26,65%
3 gr Dimethylolharnstoff in 10 ccm Wasser gelöst	0,5 gr K_2CO_3	22 Tage	32,10%	6,37%	27,50%

In beiden Fällen waren die erhaltenen Kondensationsprodukte amorph und unlöslich in allen Lösungsmitteln. Zur Analyse wurden sie mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und zwei Stunden im Vacuum bei 65° getrocknet.

Ebenso gaben die aus Mono- und Dimethylolharnstoff durch Einwirkung von Salzsäure entstehenden unlöslichen

und amorphen Produkte keine einfachen Annahmen entsprechende Analysenwerte. In keinem Fall konnte eine Zusammensetzung konstatiert werden, die dem Methylenharnstoff von Tollens oder dem Goldschmidtschen Körper $C_5H_{10}N_4O_3$ entsprach.

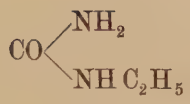
Immerhin gelang es bei diesen Versuchen durch Einwirkung von konzentrierter Salzsäure auf Dimethylolharnstoff zu einem gut kristallisierten Derivat zu kommen, das einen Einblick in diese komplizierten Kondensationsvorgänge zu versprechen schien. Die Analyse dieser, infolge ihrer Unlöslichkeit schwer zu reinigenden und anscheinend immer noch hochmolekularen Substanz, hat vorläufig diese Hoffnungen noch nicht erfüllt.

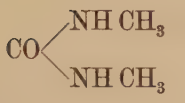
Es muß demnach die Frage nach der Konstitution der als Endprodukte einer ungehemmten Einwirkung von Formaldehyd auf Harnstoff in alkalischer oder saurer Lösung entstehenden Produkte offen gelassen werden.

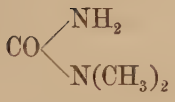
Dagegen konnte mit Sicherheit nachgewiesen werden, daß als Produkte primärer Einwirkung stets Mono- oder Dimethylolharnstoff auftreten, wenn man die Kondensation durch $Ba(OH)_2$, $BaCO_3$, K_2CO_3, NaOH, $Ca(OH)_2$, Mg O einleitet und rechtzeitig für eine Neutralisation des Alkalis sorgt.

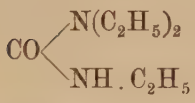
Da der Grund der eigentümlichen Weiterkondensation der Harnstoffmethylole zunächst in dem Reichtum des Moleküls an typischem Ammoniakwasserstoff gesucht wurde — wie erinnerlich macht der gleiche Grund, die Einwirkung des Formaldehyds auf Ammoniak zu einer komplizierten — so wurde das Verhalten des Formaldehyds gegen Harnstoff geprüft, indem man schrittweise den typischen Wasserstoff durch Alkyl ersetzte.

Es gelangten 4 verschiedene Typen von Alkylharnstoffen zur Untersuchung:


Monoaethylharnstoff

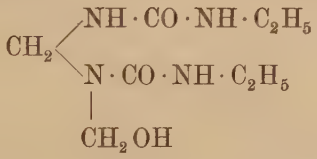

sym. Dimethylharnstoff


assym. Dimethylharnstoff


Triaethylharnstoff

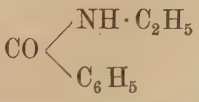
Hiebei zeigte sich, daß der Harnstoff, schon nachdem 1 Wasserstoff durch Alkyl ersetzt wird, in seinem Verhalten gegen Formaldehyd vollkommen dem Urethan und den Amiden 1basischer Säuren entspricht.

Der Aethylharnstoff gibt nämlich in alkalischer Lösung den gut krystallisierten und leicht löslichen Methylolmethylenbisaethylharnstoff:



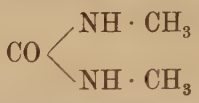
Der intermediär wohl entstehende Methylolaethylharnstoff konnte nicht isoliert werden.

Die Versuche Formaldehyd an Nalkylierte Säureamidgruppen anzulagern sind bis jetzt resultatlos geblieben. Nach Einhorn und Szelinsky gelingt es nicht die Methylolverbindung des N-Aethylbenzamids:

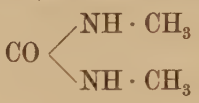

darzustellen;

dasselbe gilt, nach meinen Versuchen für Isovalerylaethylamid: $C_4H_9 \cdot CO \cdot N \cdot H \cdot C_2 \cdot H_5$.

Es war daher sehr auffallend, daß der symmetrische Dimethylharnstoff:

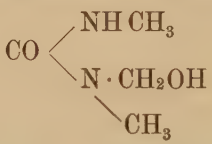


mit großer Leichtigkeit eine Methylolverbindung liefert. Ebenso auffallend war, daß es nicht gelang ihn mit einem zweiten Molekül Formaldehyd in alkalischer Lösung in Reaktion zu setzen. Denn läge hier entgegen den bisherigen Beobachtungen die Fähigkeit einer alkylsubstituierten Amidogruppe vor, Formaldehyd zu binden, so müßte der a, b Dimethylharnstoff:



bei der vollkommenen Gleichwertigkeit beider Amidogruppen nicht nur eine Mono- sondern auch eine Dimethylolverbindung bilden können.

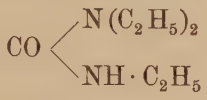
Die nächstliegende Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens wäre die Annahme, daß durch den Eintritt des Methylolrestes in die eine Amidogruppe des symmetrischen Dimethylharnstoffs, die an sich gleichwertige zweite Amidogruppe



die Fähigkeit verloren habe mit Formaldehyd zu reagieren.

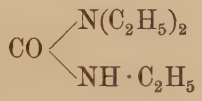
Dieser Annahme steht entgegen, daß eine derartige gegenseitige Beeinflussung der Amidogruppen beim Harnstoff (und anderen Diamiden) nicht stattfindet. Im Gegenteil ist beim Harnstoff die Tendenz zur Bildung der Dimethylolverbindung größer als die zur Bildung der Monomethylolverbindung. Ferner befindet sich obige Annahme mit den bisherigen Erfahrungen im Widerspruch, da sie die Bindung von Formaldehyd seitens einer alkylierten Säureamidgruppe voraussetzt.

Nehmen wir aber für die monoalkylierten Amidogruppen der substituierten Harnstoffe, im Gegensatz zu denen anderer Amide, die Fähigkeit an mit Formaldehyd zu reagieren, so müßte auch der Triaethylharnstoff

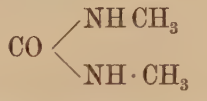


eine Methylolverbindung bilden können.

Da aber Versuche zeigten, daß Triaethylharnstoff weder in alkalischer noch in saurer Lösung mit Formaldehyd in Reaktion zu bringen ist, werden wir durch diese Annahme vor eine neue Schwierigkeit gestellt: nämlich zu erklären, warum im Triaethylharnstoff:

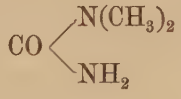


die Alkylamidogruppe Formaldehyd nicht bindet, während sie es im a b Dimethylharnstoff:

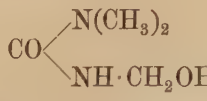


vermag?

Von einem hinderlichen Einfluß der zweiten dialkylierten Amidogruppe kann wohl keine Rede sein, nachdem der aa Dimethylharnstoff:



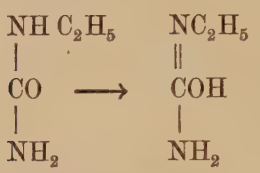
glatt eine Methylolverbindung:



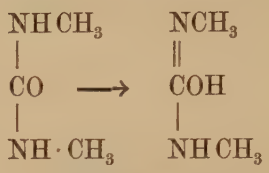
liefert.

Diese Widersprüche in dem Verhalten der Alkylharnstoffe gegen Formaldehyd würden sich auflösen, sobald es

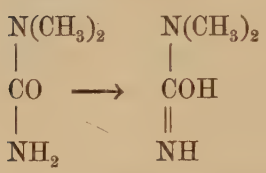
zulässig wäre, für die untersuchten Harnstoffe anstatt der normalen die Pseudoharnstoffstruktur, beziehungsweise eine Tautomerie nach diesen beiden Formen anzunehmen:



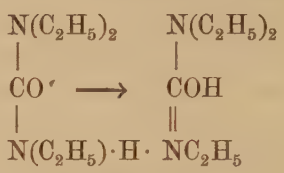
Äthylharnstoff.



ab Dimethylharnstoff.

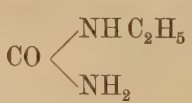


aa Dimethylharnstoff.

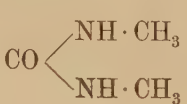


Triaethylharnstoff.

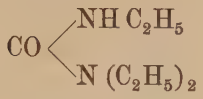
Dann würde sich ohne weiteres ergeben, dass, wie es tatsächlich der Fall ist, der Aethyl-, der ab Dimethyl- und der aa Dimethylharnstoff jeder nur eine Mono-N-methylolverbindung bilden können, der Triaethylharnstoff dazu aber nicht imstande ist. Allerdings müssen wir auch hier, im Falle des ab-Dimethylharnstoffs, die Fähigkeit einer alkylierten Amidogruppe mit Formaldehyd zu reagieren voraussetzen. Während aber diese Annahme in Verbindung mit der, einer Pseudostruktur der Alkylharnstoffe, alle Versuchsergebnisse erklärt, stand sie bei dem Zugrundelegen der normalen Harnstoffstruktur wie wir gesehen haben mit den Tatsachen in Widerspruch, indem sie bei Aethylharnstoff



und bei ab-Dimethylharnstoff:



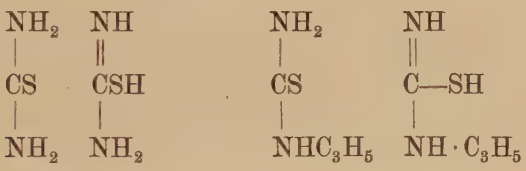
die Existenz von Dimethylolverbindungen, bei Triaethylharnstoff



einer Monomethylolverbindung forderte.

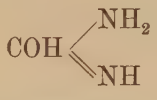
Was die rein theoretische Seite der oben vorgeschlagenen Formulierung der Alkylharnstoffe betrifft, so sind in der Reihe des Thioharnstoffs Fälle einer Tautomerie, wie wir sie angenommen haben, bereits beobachtet worden.

Nach E. Schmidt[1]) haben Thioharnstoff, Thiosinamin, Aethylen- und Trimethylenthioharnstoff die Fähigkeit, je nach den Versuchsbedingungen nach zwei tautomeren Formeln zu reagieren:



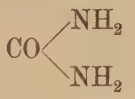
Thioharnstoff. Thiosinamin.

Gries[2]) nimmt für den freien Harnstoff und einen Teil seiner Derivate die von A. v. Baeyer später „Pseudoharnstoff“ genannte Struktur



an.

Das Diamid der Kohlensäure



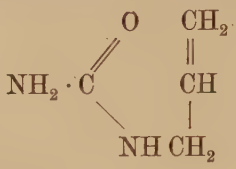
ist nach Gries in unsubstituiertem Zustand nicht bekannt.

---

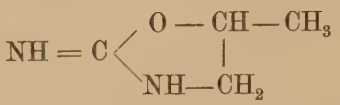
[1]) Archiv für Pharmacie 236, 441.

[2]) Ber. 15, 452.

Der Alkylharnstoff läßt sich nach Gabriel[1])



in Propylen ψ harnstoff



umlagern.

Die Reihe dieser Beispiele ließe sich beträchtlich verlängern.[2]) Fälle einer Tautomerie, wie wir sie bei Thioharnstoffen kennen gelernt haben, sind jedoch bei den Derivaten der Harnstoffe noch nicht beobachtet worden.

Es lag auch dem eigentlichen Ziele dieser Untersuchungen zu ferne, das auffallende Verhalten des Formaldehyds gegen Alkylharnstoffe, soweit es für die Kenntnis ihrer Struktur von Interesse schien, experimentell weiter zu verfolgen. Wenn wir im Vorstehenden auf diese Verhältnisse überhaupt eingegangen sind, so wollten wir daraus nicht etwa Schlüsse auf die tatsächliche Konstitution der untersuchten Harnstoffe ziehen, sondern es kam uns lediglich auf die immerhin nicht uninteressante Feststellung an, daß die Annahme einer Pseudostruktur für die betreffenden Carbamidderivate unserer Versuchsergebnisse in den meisten Fällen besser erklärt, als die einer normalen Harnstoffstruktur.

Für das Wesen der hochmolekularen Kondensationsprodukte, die aus Formaldehyd und Harnstoff, und aus seinen Methylolverbindungen in alkalischer Lösung entstehen, hatten die Versuche mit alkylierten Harnstoffen wider Erwarten keine Anhaltspunkte ergeben; denn wir haben gesehen, daß selbst beim Aethylharnstoff die Reaktion mit Formaldehyd

[1]) B 22, 2984.

[2]) Prager, Ber. 22, 2991; Gabriel und Lauer, Ber. 23, 95.; Bernthsen, Ber. 12, 574; Rathke, Ber. 14, 1778 etc.

in alkalischer Lösung nicht weiter als bis zur Bildung einer Methylolmethylenbisverbindung geht.

Das Verhalten der Alkylharnstoffe gegen Formaldehyd in saurer Lösung ließ ebensowenig Analogien mit dem des Harnstoffs unter gleichen Bedingungen erkennen.

Es konnten hier lediglich, wie bei den Amiden einbasischer Säuren, die Bildung von Methylenbisverbindungen konstatiert werden:

$$CH_2O + 2\,CO\begin{cases}NH_2\\NH\,C_2H_5\end{cases} = CH_2\cdot(NH\cdot CO\cdot NH\cdot C_2H_5)_2 + H_2O$$

Methylenbis-äthylharnstoff.

$$CH_2O + 2\,NH_2\cdot CO\cdot N(CH_3)_2 = CH_2\cdot(NH\cdot CO\,N(CH_3)_2)_2$$

Methylenbis aa dimethylharnstoff.

$$CH_2O + 2\,NH\,CH_3\cdot CO\cdot NH\,CH_3 =$$
$$CH_2(N\,CH_3\cdot CO\cdot NH\,CH_3)_2 + H_2O$$

Methylenbis ab dimethylharnstoff.

Die alkylierten Harnstoffe verhalten sich also gegen Formaldehyd dem Urethan und den einbasischen Säureamiden durchaus analog.

Experimenteller Teil.

Überführung des Methylolacetamids in Methylendiacetamid.

Methylolacetamid.

Diese bereits von Einhorn und Ladisch[1]) dargestellte Verbindung läßt sich auch auf folgende Weise erhalten:

In 13 g 37,4 prozentigem Formaldehyd werden 1 g Baryumhydroxyd gelöst und 10 gr Acetamid in die Lösung eingetragen. Nach 24 Stunden wurde in die klar gebliebene Flüssigkeit Kohlensäure bis zur neutralen Reaktion eingeleitet, vom ausgefällten Baryumcarbonat abfiltriert und das überschüssige Wasser im Exsikkator verdunstet. Das zurückbleibende farblose Öl erstarrt erst ganz allmählich; die Kristalle sind außerordentlich hygroskopisch; sie wurden zuletzt auf Ton im Exsikkator getrocknet.

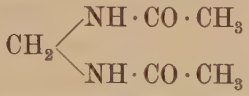
0,1853 g gaben 0,2761 g CO_2 und 0,1330 g H_2O.
0,2104 g gaben 29,8 ccm N bei 17° und 727 mm Druck.

Für $C_3 H_7 NO_2$

Ber.: C = 40,41%	Gef.: C = 40,64%
H = 7,92%	H = 8,03%
N = 15,76%	N = 15,72%.

[1]) Ann. 343, 265.

Kondensation des Methylolacetamids zu Methylendiacetamid:



A) 0,5 g Methylolacetamid wurde ca. 5 Stunden auf 135° im Ölbad erhitzt, bis kein Formaldehyd mehr abgespalten wurde. Es resultierte ein braunes, fischartig riechendes Öl, das auch beim Kühlen nicht erstarrte. An den Rohrwandungen war reichlich bei 80° schmelzendes Acetamid sublimiert.

Nach weiterem 3stündigen Erhitzen auf 150—160° erstarrte das Öl nach dem Erkalten kristallinisch. Eine auf Ton gepreßte und mit Alkohol gewaschene Probe schmilzt bei 192°, nach dem Umlösen aus Alkohol bei 196°, wie das Methylendiacetamid von Pulvermacher.[1])

B) 1 g Methylolacetamid wurde in wenig Alkohol gelöst und zu der Lösung 2 Tropfen Salzsäure zugegeben. Es fällt sofort ein weißer, pulveriger Niederschlag, der wegen seiner geringen Menge nicht untersucht werden konnte, im übrigen bleibt die Lösung auch nach längerem Stehen unverändert. Nach 3 Wochen wurde die Hauptmenge des Alkohols auf dem Wasserbade verjagt; aus dem Rückstand kristallisiert im Exsikkator ein weißer Körper vom Schmelzpunkt 182°, der, nach dem Waschen auf Ton mit Alkohol und Äther, bei 196° schmilzt.

Als 0,5 g Methylolacetamid mit 0,5 g Acetamid in 5—10 Tropfen Wasser gelöst und mit 1 Tropfen Salzsäure kurze Zeit mäßig erwärmt wurden, resultierte hauptsächlich Ammoniumacetat.

Methylolpropionamid.

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CONH \cdot CH_2OH$.

In eine Solution von 2 g Baryumhydroxyd in 21,98 ccm 37,4% Formaldehydlösung trägt man 20 g Propionamid

[1]) Ber. 25, 311, 1892.

(= 1 Mol.) ein und erwärmt ca. 3 Minuten gelinde auf dem Wasserbade. Wenn — was nach kurzer Zeit der Fall ist — in der alsbald entstehenden klaren Lösung mittelst Tollensschem Reagens[1]) kein freier Formaldehyd mehr nachzuweisen ist, leitet man Kohlensäure[2]) bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion durch die Flüssigkeit, filtriert vom ausgeschiedenen Baryumcarbonat ab und verdunstet das Filtrat im Exsikkator.

Das trockene krystallinische Rohprodukt löst man in warmem Essigester und verdunstet den Überschuß desselben im Vakuum über Paraffin, wobei zentimeterlange, farblose Prismen sich abscheiden. Bei entsprechender Konzentration der Mutterlauge werden die Kristalle abgesaugt und mit wenig Essigäther, schließlich mit Äther, in welchem sie unlöslich sind, nachgewaschen.

Man erhält so 25 g der Verbindung = 90 % der Theorie in fast reinem Zustand vom Schmelzpunkt 63,5°. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Essigester steigt der Schmelzpunkt auf 64°.

Es läßt sich die Verbindung auch direkt aus der Essigesterlösung des Rohproduktes durch Gasolin in Form verfilzter Nädelchen fällen, die nach ein- bis zweimaligem Umlösen den richtigen Schmelzpunkt zeigen.

Der neue Körper ist hygroskopisch, in Wasser, Alkohol und Methylalkohol sehr leicht löslich, etwas schwerer in Essigester, unlöslich in Äther, Gasolin und kaltem Benzol, etwas löslich in heißem.

---

[1]) Tollens: B. 15. 1635. Durch Auflösen von 3 g $AgNO_3$ in 30 g Ammoniak vom sp. G. 0,923 und Vermischen mit einer Lösung von 3 g NaOH in 30 g H_2O bereitet. Diese Silberlösung wird von Formaldehyd sofort, von Methylolverbindungen erst nach einer gewissen Zeit reduziert.

[2]) Da das Methylolpropionamid, wie alle im folgenden noch zu beschreibenden Methylolverbindungen, gegen Säure sehr empfindlich ist, ließ man die Kohlensäure, um sie von mitgerissener Salzsäure zu befreien, stets zuvor eine Waschflasche mit Sodalösung passieren.

Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt für sich oder in einem Lösungsmittel, ferner unter dem Einfluß auch verdünnter Mineralsäuren spaltet das Methylolpropionamid Formaldehyd ab. Aus diesem Grunde ist beim Umkristallisieren dieser Verbindung, wie auch der im folgenden zu beschreibenden Methylole, zu langes oder zu hohes Erwärmen, insbesondere auch das Arbeiten mit größeren Portionen (höchstens 10 g) zu vermeiden.

Tollenssche Lösung wird bei gewöhnlicher Temperatur erst nach einigen Minuten unter Spiegelbildung reduziert:

0,1608 g gaben 0,2748 CO_2 u. 0,1279 H_2O

0,1823 g gaben 22,5 ccm Stickgas bei 18,5 ° und 723 mm Druck. Für C_4HgO_2N

Ber.:	Gef.:
C = 46,56 %	C = 46,61 %
H = 8,79 %	H = 8,90 %
N = 13,62 %	N = 13,55 %.

N-Methylolmethylenbispropionamid.

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot N(CH_2OH) \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_3.$$

Das Methylolpropionamid geht in alkalischer Lösung allmählich in Methylolmethylenbispropionamid über:

$$2 \cdot CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NHCH_2OH = CH_2(NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_3)(N(CH_2OH) \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_3) + H_2O$$

Diese Beobachtung wurde zufällig bei den ersten Versuchen zur Darstellung des Methylolpropionamids gemacht, die sich von den späteren dadurch unterschieden, daß das

alkalische Kondensationsmittel (K_2CO_3) nicht sofort nach erfolgter Bindung des Formaldehyds wieder entfernt wurde, sondern das einmal gebildete Methylolpropionamid oft wochenlang mit dem Alkali in Berührung blieb. Es resultierte aus solchen Versuchen nach dem Verdunsten des Wassers im Exsikkator ein bei gewöhnlicher Temperatur flüssiges Gemisch von Methylolpropionamid (Smp. 65 °) und Methylolmethylenbispropionamid (Smp. 64 °).

Um es vollkommen in die neue Verbindung überzuführen wurde das Reaktionsprodukt 1—2 Stunden auf dem Wasserbade unter Zusatz von etwas K_2CO_3 erhitzt, worauf die Masse im Exsikkator zu einem Brei langer biegsamer Nadeln erstarrte. Diese wurden von der sirupösen Mutterlauge auf Ton getrennt und aus Essigester, darauf aus Äther umgelöst, aus dem die Verbindung in kleinen glänzenden Rhomben vom Schmelzpunkt 64 ° anschießt. Eine Mischprobe mit dem gleichschmelzenden Methylolpropionamid schmilzt schon bei 42—47 °.

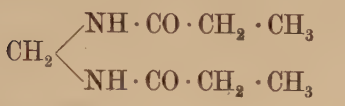
Die neue Verbindung unterscheidet sich vom Methylolpropionamid durch die Löslichkeit in Äther, Benzol und Chloroform; ferner durch die ungleich festere Bindung des Formaldehydrestes; Tollenssche Lösung wird von ihr erst nach 33 Minuten, vom Methylolpropionamid unter gleichen Bedingungen bereits nach 7 Minuten reduziert. Man kann Methylolmethylenbispropionamid längere Zeit auf dem Wasserbade erhitzen, ja sogar seine wässerige Lösung kochen, ohne daß eine Abspaltung von Formaldehyd bemerkbar wird.

0,1944 g gaben 0,3630 g CO_2 und 0,15 08 gH_2O

0,1987 g gaben 27,3 ccm N von 16,5 ° und 713 mm. Für $C_8H_{16}O_3N_2$

Ber.:	Gef.:
C = 51,01 %	C = 50,93 %
H = 8,57 %	H = 8,68 %
N = 14,92 %	N = 14,97 %.

Methylenbispropionamid.



Die Verbindung entsteht:

1. Beim Erhitzen des Methylolpropionamids für sich; in schlechter Ausbeute.
2. Aus Lösungen des Methylolpropionamids, wenn man diese mit Mineralsäuren versetzt, in einer Ausbeute von ca. 40 % der Theorie.
3. Durch Kondensation von Propionamid mit der berechneten Menge Formaldehyd mittelst Salz- oder Schwefelsäure in wässeriger Lösung in einer Ausbeute von 55—75 % der Theorie. Bei Überschuß von Formaldehyd entstehen schmierige Nebenprodukte.
4. Aus aequimolekularen Mengen Propionamid und seiner Methylolverbindung in wässeriger Lösung mit verdünnter Salzsäure als Kondensationsmittel.

Die besten Ausbeuten (85 % der Theorie) lieferte Reaktion 4, nach folgendem Verfahren:

5 g Propionamid werden in eine Lösung von 0,5 g Kaliumkarbonat in 5,5 ccm 37,4prozentigen Formaldehyds eingetragen. Man erwärmt gelinde bis zur Lösung und läßt über Nacht stehen. Zu der, nun Methylolpropionamid enthaltenden Flüssigkeit gibt man jetzt 5 g (= 1 Mol.) Propionamid, säuert schwach mit verdünnter Salzsäure an und digeriert bei 40—50 ° bis nach 15—30 Minuten das Ganze zu einem Kristallbrei erstarrt ist. Die Rohausbeute an vollkommen trockenem Produkt beträgt 8,5 g, das durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol oder Essigester gereinigt wird.

Es bildet dann seideglänzende, verfilzte Nadeln und schmilzt bei 201 °.

Die Verbindung ist leicht löslich in heißem Alkohol, fast unlöslich in Wasser, unlöslich in Chloroform, Benzol, Äther.

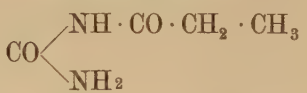
0,2173 g gaben 35,00 N (T = 17°; 722 mm).
0,2040 g gaben 0,3983 g CO_2 und 0,1650 H_2O.

Berechnet für $C_7H_{19}N_2O_2$	Gef.:
C = 53,10	C = 53,25
H = 8,92	H = 9,05
N = 17,75	N = 17,74.

Bei Versuchen von Methylenbispropionamid aus durch Oxydation der Methylengruppe zu Dipropionylharnstoff zu gelangen, widerstand die Verbindung den stärksten Agentien. Längere Zeit mit einem Oxydationsgemisch von konz. Schwefelsäure und gesättigter Kaliumbichromatlösung gekocht, kristallisierte es beim Erkalten unverändert wieder aus. Ebenso blieb es, nach längerem Erwärmen mit flüssigem Brom, in dem es sich auflöst, nach dem Verjagen des Halogens unangegriffen zurück.

Inzwischen war bei Versuchen aus Propionylchlorid und Harnstoff Dipropionylharnstoff zu Kontrollzwecken darzustellen, Monopropionylharnstoff isoliert worden, dessen Darstellung an dieser Stelle folgen möge:

Propionylharnstoff.



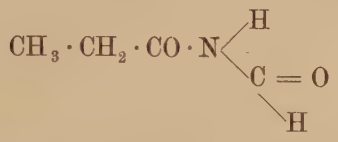
2 g feingepulverter Harnstoff werden in einem mit Rückflußkühler versehenen Kölbchen mit 5 g Propionylchlorid übergossen. Nach kurzer Zeit tritt unter Aufkochen und Salzsäureentwicklung heftige Reaktion ein; man kocht nun solange auf dem Wasserbade, als sich noch Salzsäure entwickelt. Der gelblich weiße Kolbeninhalt wird dann mit Alkohol herausgelöst; aus der filtrierten Lösung scheiden sich kleine weiße Nädelchen ab, die nach dem Waschen mit Alkohol und Äther bei 202° schmelzen. Ausbeute 59 % der Theorie.

Die Verbindung löst sich in Alkohol, heißem Wasser und Pyridin.

0,2869 g gaben 63,3 ccm N (712,5 mm; 17°). Für $C_4H_8O_2N_2$

Ber.:	Gef.:
N = 24,14 %	N = 23,97.

N-Formylpropionamid.



Um das Methylolpropionamid in die Formylverbindung überzuführen, mußte das von Einhorn und Szelinski[1]) zur Oxydation des Methylolbenzamids benutzte Verfahren — Oxydation mit Chromsäure in stark schwefelsaurer Lösung — der Eigenart des Methylolpropionamids entsprechend — abgeändert werden.

Da das Methylolpropionamid unter dem Einfluß der Säure sehr schnell in die Bisverbindung übergeht, andererseits das entstehende Formylpropionamid durch eine verseifende oder oxydierende Wirkung des Chromsäure-Schwefelsäuregemisches, unter Verlust der Formylgruppe, Propionamid liefert, mußte einerseits der Einfluß der sauren Reaktion möglichst beschränkt, andererseits das gebildete Oxydationsprodukt sofort einer weiteren Einwirkung entzogen werden.

Letzteres bewirkt man mit Erfolg durch beständiges Ausschütteln mit Benzol während der Reaktion.

Die Wirkung der Säure suchte man durch Vermeidung jeglicher Erwärmung auf einem Minimum zu halten, da an Verdünnen wegen der Leichtlöslichkeit des Formyls in Wasser nicht gedacht werden konnte. Als Extraktionsmittel erwies sich Benzol am zweckmäßigsten, in welchem das Formylpropionamid leicht, die nie zu vermeidenden Nebenprodukte der Reaktion — Methylenbispropionamid und Propionamid — unlöslich sind.

[1]) Ann. 343, 227.

2 g Methylolpropionamid werden in einer Stöpselflasche mit einigen Tropfen Wasser in Lösung gebracht und mit ca. 50 ccm Benzol überschichtet. Unter kräftigem Durchschütteln der geschlossenen Flasche werden nach und nach (innerhalb 1/4 Stunde) 14 g einer Lösung von 92 g Natriumbichromat in 270 g Wasser und 50 g konz. Schwefelsäure zugegeben. Die Mischung verfärbt sich bald und muß mit Wasser gekühlt werden um Temperaturerhöhung zu vermeiden. Nach dem Zusatz der letzten Portion des Oxydationsmittels schüttelt man noch 1/4 Stunde auf der Schüttelmaschine, trennt das Benzol von der wässerigen Lösung und zieht diese noch zweimal mit Benzol aus.

Die vereinigten Benzollösungen werden über entwässertem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es hinterbleiben 0,75 g eines schwach gelblich gefärbten Öls, das bald kristallinisch erstarrt.

Die Oxydationsflüssigkeit wird abermals mit Benzol überschichtet, weitere 14 g der obigen Chromsäurelösung zugegeben und die eben beschriebene Behandlung wiederholt. Diesmal werden 0,2 g des Oxydationsproduktes aus den Benzolauszügen gewonnen.

Das Rohprodukt wird zur Reinigung zweimal aus Benzol umkristallisiert und schmilzt dann bei 65° wie das Methylolpropionamid.

In Wasser, Alkohol, Essigester und Äther leicht, in Gasolin schwer löslich.

Beim Erhitzen für sich ist eine Gasentwicklung und ein schwacher Geruch nach bitteren Mandeln zu bemerken; auch die konz. schwefelsaure Lösung entwickelt bei Wasserbadtemperatur ein Gas: Erscheinungen, die für eine Abspaltung von CO sprechen, wie sie ja bereits bei Formylverbindungen beobachtet wurde.[1])

Mit Phenylhydrazin in alkoholischer Lösung 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, gibt Formylpropionamid einen weißen

---

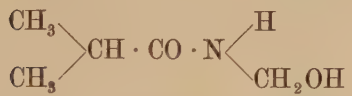
[1]) Martin Freund und Fritz Horst, Ber. 28, 945.

kristallinischen Körper, der durch den Schmelzpunkt 142° als Formylphenylhydrazin erkannt wurde.

0,1388 g gaben 0,2427 CO_2 und 0,0884 g H_2O
0,1269 g gaben 16 ccm Stickstoff (16°; 715,5 mm)
Für $C_4H_7NO_2$

Ber.:	Gef.:
C = 47,48%	C = 47,69%
H = 6,98%	H = 7,12%
N = 13,88%	N = 13,83%.

N-Methylolisobutyramid.



4 g Isobutyramid werden in eine Solution von 0,3 g Baryumhydroxyd in 3,7 ccm 37,4 prozentiger Formaldehydlösung (= 1 Mol.) eingetragen und 3 Minuten auf dem Wasserbade gelinde erwärmt.

Nach dem Erkalten war mit ammoniakalischer Silberlösung kein freier Formaldehyd mehr nachzuweisen. Nunmehr wurde Kohlensäure bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion eingeleitet und, ohne vom ausgefallenen kohlensauren Baryt abzufiltrieren, im Exsikkator zur Trockene gebracht.

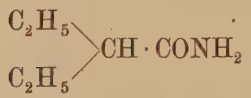
Das weiße, kristallinische Rohprodukt wird mit warmem Essigester aufgenommen, filtriert und die Verbindung durch Gasolinzusatz abgeschieden.

Feine seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 77°; leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther und Essigester; unlöslich in Gasolin.

0,1775 g gaben 0,3365 g CO_2 und 0,1542 g H_2O.
0,1866 g gaben 20,7 ccm Stickstoff bei 20,5° und 717,5 mm.
Für $C_5H_{11}O_2N$:

Ber.:	Gef.:
C = 51,28%	C = 51,70%
H = 9,40%	H = 9,71%
N = 11,97%	N = 11,94%.

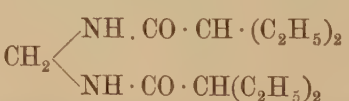
Diaethylacetamid.



Fischer und Dilthey[1]) haben das Diaethylacetamid aus Diaethylmalonsäure durch Überführung in das Ammonsalz und 25stündiges Erhitzen im Druckrohr erhalten. Viel schneller und einfacher läßt es sich aus demselben Ausgangsmaterial nach folgender Vorschrift bereiten. Vor allem wird das bei größeren Portionen so lästige Arbeiten im Einschmelzrohr vermieden:

45 g techn. Diaethylmalonsäure und 27,5 g PCl_3 werden unter Rückflußkühlung allmählich bis auf 190° erhitzt, solange noch CO_2 und HCl Entwicklung stattfindet (ca. 1/2 Stunde). Das sich intermediär bildende Diaethylmalonylchlorid geht hierbei quantitativ in Diaethylacetylchlorid über. Zuletzt wird noch kurze Zeit die Temperatur auf dem Siedepunkt des Diaethylacetylchlorids erhalten. Nach dem Erkalten wird das rohe Chlorid mit Äther verdünnt, vom P_2O_3 dekantiert und unter Turbinieren und NH_3-Einleiten in ca. 500 ccm feuchten mit Ammoniak gesättigten Äther, unter starker Kühlung eingetropft. Die Hauptmenge des Amids fällt sofort aus; der im Äther gelöste Anteil wird nach dem Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels mit dem zuerst ausgefallenen Produkt vereinigt und mit 300 g Benzol mehrmals ausgekocht. Aus dem Benzol kristallisiert 26,5 g reines Diaethylacetamid = 84% der Theorie.

Methylenbisdiaethylacetamid.



Je 1 g Diaethylacetamid und Methyloldiaethylacetamid werden zusammen in wenig Wasser gelöst, das Gemisch mit

[1]) Ber. 35, 853.

6 Tropfen verd. Salzsäure versetzt und solange auf dem Wasserbade erwärmt, bis alles fest geworden. Der Kristallbrei wird aus abs. Alkohol umgelöst; nach nochmaligem Umkristallisieren aus Sprit oder Essigester ist die Verbindung völlig rein. Smp. 235°. Ausbeute 1,4 g.

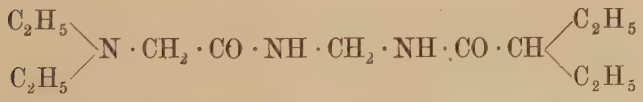
Der Körper löst sich in Eisessig; er ist sehr schwer löslich in Wasser, unlöslich in kaltem Äther, Benzol, Chloroform und Gasolin.

Gegen Brom verhält sich die Verbindung wie das Methylenbispropionamid; auch beim Erhitzen mit Brom in Eisessiglösung erfolgt keine Einwirkung; mit Bromwasser längere Zeit im Einschlußrohr auf 100° erhitzt, findet Reaktion nicht statt, bei 150° tritt Verkohlung ein.

0,1834 g gaben 0,4308 g CO_2 und 0,1780 H_2O
0,1849 g gaben 19,3 ccm N bei 16° und 715,5 mm Druck.

Für C_{13} H_{26} N_2 O_2	Gef.:
Ber.: C = 64,39%	C = 64,06%
H = 10,81%	H = 10,86%
N = 11,59%	N = 11,45%.

Diaethylacet-diaethylglycylmethylendiamin.



7,8 g feingepulvertes Diaethylglycocollamid werden unter Eiskühlung in 50 g konz. Schwefelsäure gelöst und nach Zusatz von weiteren 10 g konz. Schwefelsäure 8,8 g feingepulvertes Methyloldiaethylacetamid allmählich hineingerührt.

Es entsteht unter spontaner Erwärmung eine schwach gelblich gefärbte Lösung, die man zur Vollendung der Kondensation über Nacht stehen läßt.

Das Reaktionsprodukt wird auf 300 g Eis und 100 g Wasser gegossen, die Säure mit Natronlauge abgestumpft und die Flüssigkeit mit Kaliumkarbonat gesättigt.

Die in weißen Flocken ausfallende Base wird in Äther aufgenommen.

Behufs weiterer Extraktion wird die alkalische Flüssigkeit zunächst von den massenhaft ausgefallenen anorganischen Salzen abgesaugt, diese mit Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen und nunmehr das Filtrat noch 5mal ausgeäthert. Die etwa 2 Liter einnehmenden vereinigten ätherischen Auszüge hinterlassen nach dem Abdestillieren des Äthers die Base als gelbliches Öl; dieses wird in verd. Essigsäure gelöst und die saure Lösung zur Entfernung neutraler Nebenprodukte ausgeäthert. Darauf wird abermals mit Kaliumkarbonat gesättigt und die Base mit Äther der alkalischen Lösung entzogen.

Der Äther wird abdestilliert und die letzten Reste desselben, die der Base sehr fest anhaften und sie am kristallisieren hindern, in offener Schale auf dem Wasserbade verjagt. Der nach dem Abkühlen erhaltene Kristallkuchen wird 2mal in der Reibschale mit Wasser verrieben und mehrmals ausgewaschen zur Entfernung von unverändertem Diaethylglycocollamid. Nach dem Trocknen auf Ton schmilzt die Base bei 78°, nach dem Umkristallisieren aus Gasolin bei 78 bis 79°.

Die Verbindung ist in Wasser schwer, in organischen Lösungsmitteln und in Säuren leicht löslich. Die Basizität ist jedoch nur schwach; die sauren Lösungen trüben sich bei geringem Erwärmen bereits durch die infolge Dissoziation ölig ausfallende Base. Auch gelang es nicht die mit theoretischen Mengen von Wein-, Salpeter- und Schwefelsäure erhaltenen kristallinischen und in Wasser löslichen Salze unzersetzt umzulösen.

0,1463 g gaben 0,3271 g CO_2 und 0,1394 H_2O
0,1542 g gaben 23,6 ccm N bei 19,5° und 714 mm Druck.

Ber.:	Gef.:
C = 60,62%	C = 60,98%
H = 10,57%	H = 10,66%
N = 16,37%	N = 16,47%.

N-Methyloldipropylacetamid.

3 g feingepulvertes Dipropylacetamid und 1 g Baryumhydrat werden mit 15 ccm Formaldehydlösung übergossen und bis zur Lösung unter zeitweisem gelinden Erwärmen digeriert. Nach dem Erkalten erstarrt das Ganze beim Reiben mit einem Glasstab zu einem weißen Brei.

Das feinkristallinische Produkt wird scharf abgesaugt und bis zum Verschwinden des Formaldehydgeruches mit kaltem Wasser gewaschen. Rohausbeute 3,1 g.

Man löst nunmehr in abs. Alkohol, filtriert von etwas Baryumcarbonat und spritzt das Methylol mit Wasser aus. Seidenglänzende verfilzte Nädelchen. Die Verbindung wurde zunächst aus Essigester, darauf aus Benzol umkristallisiert. Sie schmilzt bei 117°.

Im Röhrchen erhitzt, spaltet das Methyloldipropylacetamid Formaldehyd ab. Die verdünnte alkoholische Lösung reduziert Tollenssches Reagens nach einigen Minuten unter Spiegelbildung.

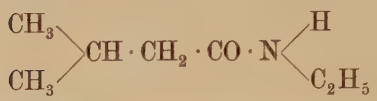
Das Dipropylacetamidmethylol unterscheidet sich von allen in dieser Arbeit behandelten aliphatischen Methylolen durch seine Unlöslichkeit in Wasser und dadurch, daß zu seiner Darstellung ein Überschuß von Formaldehyd notwendig ist. Löst man Dipropylacetamid in Alkohol mit der theoretischen Menge Formaldehyd und einem alkalisch reagierenden Kondensationsmittel oder arbeitet man in verdünnter wässeriger Lösung mit theoretischen Formaldehydmengen, so erhält man selbst nach langem Digerieren unverändertes Amid zurück.

0,1425 g gaben 11,1 ccm bei 22° und 719 mm.
0,1656 g gaben 0,3790 g CO_2 und 0,1669 g H_2O.

Für $C_9H_{19}O_2N$

Ber.:	Gef.:
C = 62,36 %	C = 62,42 %
H = 11,06 %	H = 11,27 %
N = 8,10 %	N = 8,33 %.

N-Aethylisovaleramid.



4,5 g (= 1⅓ Mol.) technisches salzsaures Monoaethylamin werden in ca. 20 ccm Wasser gelöst und die filtrierte Lösung in einer Stöpselflasche mit 5 g Isovalerylchlorid in 20 ccm Äther überschichtet. Unter starker Kühlung läßt man eine ebenfalls gut gekühlte Auflösung von 2,3 g Natriumhydroxyd in 30 ccm Wasser hinzufließen, verschließt die Flasche sorgfältig und schüttelt bis der Geruch des Chlorides verschwunden ist.

Die obenaufschwimmende gelblich gefärbte ätherische Schicht, die den größten Teil des Aethylisovaleramids enthält, wird von der schwach alkalischen Lösung getrennt und diese nach dem Sättigen mit Kochsalz noch fünfmal ausgeäthert. Die vereinigten Auszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

Die Hauptmenge (5 g) geht bei 121 ° und 20 mm Druck über und erstarrt beim Abkühlen. Die gut ausgebildeten Kristalle schmelzen bereits bei 20—30 °. Die Verbindung riecht ätherisch und amidartig.

0,2031 g gaben 0,4846 g CO_2 und 0,2129 H_2O.

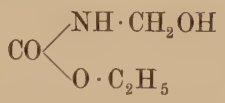
0,1255 g gaben 12,4 ccm N bei 18 ° und 714 mm Druck.

Für $C_7H_{15}ON$

Ber.:	Gef.:
C = 65,04 %	C = 65,07 %
H = 11,70 %	H = 11,72 %
N = 10,87 %	N = 10,71 %

Bringt man zu einer mit Triaethylamin versetzten alkoholischen Lösung von N-Aethylisovaleralamid Formaldehyd, so zeigt die Prüfung mit Tollensscher Silberlösung, daß derselbe, auch nach längerem Digerieren in der Wärme, nicht gebunden wird.

N-Methylolurethan.



10 g feingepulvertes Aethylurethan werden mit einer Lösung von 0,3 g Baryumhydroxyd in 3 g Wasser übergossen und 2,7 ccm 37,4prozentigen Formaldehyds zugetropft.

Sobald mit Tollensscher Lösung kein freier Formaldehyd mehr nachzuweisen ist leitet man Kohlensäure bis zur neutralen Reaktion ein, filtriert vom ausgefallenen kohlensauren Baryt und verdunstet das Filtrat im Exsikkator.

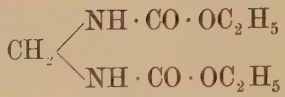
Es hinterbleibt ein farbloser Sirup, der erst nach tagelangem Stehen im Exsikkator derbe, farblose Kristalle abscheidet. Auch nach wochenlangem Aufenthalt im Exsikkator erstarrt er nicht vollkommen, sodaß man zuletzt genötigt ist, den Kristallbrei auf Ton im Vakuum zu trocknen.

Die trockenen, hygroskopischen Kristalle werden in Äther aufgenommen, von einem geringen flockigen Niederschlag (Baryumbikarbonat) abfiltriert und aus dem eingeengten Filtrat die Verbindung durch Zusatz von Gasolin abgeschieden. Sie kristallisiert in derben, rosettenförmig gruppierten rhombischen Prismen vom Schmelzpunkt 53°. Die Ausbeute beträgt 50—60 % der Theorie.

Der Körper löst sich in Wasser, Alkohol, Äther, Essigester; er ist unlöslich in Gasolin.

Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt für sich oder in Lösung entweicht Formaldehyd. Die wässerige Lösung scheidet nach Zusatz von verdünnter Salzsäure allmählich Kristalle ab, die durch Schmelzpunkt und Mischprobe als

Methylendiurethan



erkannt wurden.

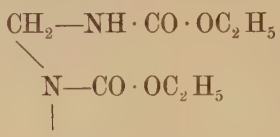
0,1322 g gaben 0,1948 CO_2 und 0,0909 H_2O.

0,2077 g gaben 22,8 ccm N bei 19° und 708 mm Druck.

Für $C_4H_9O_3N$

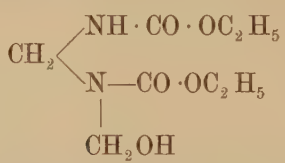
Ber.:	Gef.:
C = 40,30 %	C = 40,19 %
H = 7,61 %	H = 7,69 %
N = 11,79 %	N = 11,74 %.

In alkalischer Lösung geht Methylolurethan sehr schnell unter Wasserabspaltung zwischen zwei Molekülen in Methylolmethylendiurethan:



über.

N-Methylolmethylendiurethan.



Man trägt 10 g Aethylurethan in eine Solution von 0,9 g Pottasche in 9 ccm einer 37,4prozentigen Formaldehydlösung ein, erwärmt 3 Minuten gelinde auf dem Wasserbade, läßt die Flüssigkeit über Nacht stehen und verdunstet dann das überschüssige Wasser im Exsikkator. Es hinterbleibt eine weiße, kristallinische Masse, die in heißem Benzol aufgenommen und von dem Kaliumkarbonat durch Filtrieren getrennt wird.

Beim Abkühlen scheidet sich die Verbindung in kleinen Prismen aus; durch Gasolinzusatz wird die Fällung vollständig.

Der Körper ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Essigester, unlöslich in Gasolin. Schmelzpunkt 68—69°.

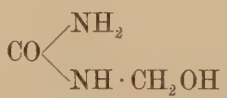
Beim trockenen Erhitzen wird Formaldehyd abgespalten; Tollenssche Lösung wird in der Kälte nach einiger Zeit unter Spiegelbildung reduziert.

I. 0,2029 g gaben 0,3255 CO_2 und 0,1353 g H_2O.
II. 0,2038 g gaben 0,3281 CO_2 und 0,1358 g H_2O.
0,2022 g gaben 24,1 ccm bei 18° und 710,5 mm.

Für $C_8H_{16}O_5N_2$

	Ber.:	I. Gef.:	II.
C =	43,60 %	43,75 %	43,91 %
H =	7,32 %	7,46 %	7,45 %
N =	12,75 %	12,85 %.	

N-Monomethylolharnstoff.



In eine Lösung von 5 g Harnstoff und 0,1 g Baryumhydroxyd in 5 ccm Wasser läßt man unter Eiskühlung 6,5 ccm 37,4% Formaldehyds (= 1 Mol. CH_2O) tropfen. Nach wenigen Minuten kann kein freier Formaldehyd mehr nachgewiesen werden. Nunmehr wird Kohlensäure bis zur Neutralisation eingeleitet, vom Baryumkarbonat abfiltriert und das Filtrat im Exsikkator zur Trockene gebracht. Der deutlich kristallinische Rückstand wird fein verrieben, in ca. 50 g Sprit heiß gelöst und filtriert. Aus der Lösung kristallisieren kurze zu Rosetten vereinigte Prismen. — Nach 24 Stunden wird abgesaugt und mit absolutem Alkohol und Äther nachgewaschen. Die Kristalle schmelzen bei 110°; sie sind leicht löslich in kaltem Wasser und in Methylalkohol, unlöslich in Äther und den übrigen organischen Lösungsmitteln. Verdünnte Mineralsäuren, auch Essigsäure trüben die wässerige Lösung fast momentan unter Abscheidung eines amorphen, flockigen Niederschlags; Alkalien erzeugen ebenfalls bei längerer Einwirkung

unlösliche amorphe Fällungen von wechselnder Zusammensetzung.

Nach nochmaligem, vorsichtigen Umkristallisieren aus absolutem Alkohol wurde der Stickstoffgehalt der Verbindung, die nunmehr bei 111° schmilzt, bestimmt:

0,1105 g gaben 30,5 ccm N bei 15,5° und 721,5 mm.

Für $C_2H_6O_2N_2$

Ber.: N = 31,16% Gef.: N = 30,60%.

Die Elementaranalyse wurde mit einem anderen, ebenso dargestellten Material ausgeführt.

0,1430 g gaben 0,1443 CO_2 und 0,0885 g H_2O

Für $C_2H_6O_2N_2$:

Ber.:	Gef.:
C = 26,64	C = 27,52
H = 6,71	H = 6,92
N = 31,16	N = 30,60.

Die Ungenauigkeit der Analysenzahlen ist verursacht durch eine Beimengung von Dimethylolharnstoff, dessen Bildung unter den gleichen Bedingungen erfolgt, wie die des Monomethylols. Da auch die Löslichkeitsverhältnisse beider Verbindungen nahe übereinstimmen, könnte nur ein fortgesetztes fraktioniertes Kristallisieren zu einem reineren Produkte führen; dem steht aber die leichte Zersetzbarkeit der Verbindung im Wege. Trotz vieler Versuche gelang es nicht ein reineres Präparat zu erzielen.

Verhalten des Monomethylharnstoffs gegen verdünnte Salzsäure.

5 g Monomethylolharnstoff wurden in 100 g Wasser gelöst und zu der Lösung 1 ccm $\frac{2}{1}$ normaler Salzsäure gegeben. Fast momentan beginnt nach vorhergehender Trübung die Abscheidung eines flockigen, weißen amorphen Niederschlags, der nach 30 Minuten abgesaugt und mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen wurde. Es resultieren 4,3 g eines zarten weißen Pulvers. Im Filtrat findet noch weitere Ausscheidung anscheinend desselben Körpers statt.

Die Substanz ist unlöslich in allen Lösungsmitteln, löst sich dagegen in konzentrierten Mineralsäuren. Sie zersetzt sich bei ca. 260° unter Braunfärbung.

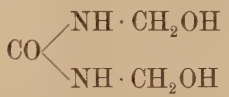
0,1419 g gaben 0,1939 g CO_2 und 0,0845 g H_2O.
0,2041 g gaben 56,7 cbm N von 18° und 720 mm Druck.

Hieraus: C = 37,27%.
H = 6,66%.
N = 30,36%.

Nach dem Trocknen auf Konstanz bei 65° im Vakuum gaben: I. 0,1651 g — 0,2246 g CO_2 und 0,0871 g H_2O
II. 0,1897 g — 0,2554 g CO_2 und 0,1044 g H_2O
0,1592 g — 44,3 ccm N von 15,5° und 724 mm

Hieraus: I. C = 37,10% II. C = 36,72%
H = 5,90% H = 6,15%
N = 30,95%.

N-Dimethylolharnstoff.



10 g Harnstoff und 0,4 g Baryumhydroxyd werden mit 26,7 ccm Formaldehyd von 37,4% (= 2 Mol.) übergossen und die Reaktion durch gelindes Erwärmen eingeleitet. Man hält dann — wenn nötig durch Kühlen — auf 25—30°, bis aller Formaldehyd gebunden ist, wovon man sich durch das Verhalten öfters herausgenommener Flüssigkeitsproben gegen Tollenssche Lösung unterrichtet. Sobald (nach 5—15 Minuten) kein freier Formaldehyd mehr nachzuweisen ist, leitet man Kohlensäure ein bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion und verdunstet ohne vom ausgefallenen Baryumkarbonat abzufiltrieren, das überschüssige Wasser im Exsikkator.

Der Rückstand wird, noch feucht, mit ca. 80% Sprit fein verrieben und durch vorsichtiges Erwärmen, unter Zusatz des gleichen Solvens, in Lösung gebracht. Beim Erkalten scheiden sich 8 g kleiner, meist bündelartig verwachsener

Nädelchen ab; die Abscheidung wird erst nach längerem Stehen vollständig; weitere 2 g der Verbindung erhält man durch starkes Abkühlen der Mutterlauge.

Wesentlich für die Gewinnung eines gut kristallisierten Produkts in befriedigender Ausbeute ist die Konzentration des zum Umkristallisieren verwendeten Alkohols und das Vornehmen dieser Operation an Portionen von höchstens 10 g Rohprodukt.

Die Verbindung scheidet sich aus konzentriertem Alkohol in Form gut ausgebildeter kleiner Prismen, aus verdünntem und aus Wasser in kleinen glänzenden Blättchen ab. Charakteristisch für ihre Empfindlichkeit ist, daß Ausbeute und Kristallform besser werden, von je kleineren Mengen man bei der Darstellung ausgeht und je schneller man arbeitet.

Die Dimethylolverbindung des Harnstoffs ist in Wasser immer noch beträchtlich, wenn auch merklich schwerer löslich als die Monomethylolverbindung. Sie ist ferner löslich in Methyl- und Aethylalkohol; in Äther und den übrigen organischen Lösungsmitteln ist Dimethylolharnstoff unlöslich.

Im Röhrchen erhitzt, verwandelt sich die Substanz unter Volumvergrößerung in eine amorphe weiße Masse ohne scheinbar vorher zu schmelzen.

Jedoch läßt sich unter gewissen Vorsichtsmaßregeln ein Schmelzpunkt deutlich wahrnehmen.

Erhitzt man wenig Substanz in einer engen Schmelzpunktskapillare, so beginnt sie bei 121° zusammenzusintern; steigert man von nun an vorsichtig die Temperatur, so schmilzt der Körper bei 126° zu einer klaren Flüssigkeit. Bereits bei 137 bis 138° jedoch wird der Schmelzfluß unter Umwandlung in oben erwähnten amorphen Körper allmählich wieder fest, sodaß bei größeren Mengen oder unvorsichtigem Erhitzen in der Tat das vorübergehende Schmelzen nicht beobachtet werden kann.

Das mehrfach erwähnte amorphe Umwandlungsprodukt zersetzt sich bei ca. 260° ohne vorher zu schmelzen.

Durch verdünnte Salzsäure wird aus der Lösung des Dimethylolharnstoffs in Wasser erst nach einigen Stunden ein

weißer, amorpher, unlöslicher Niederschlag gefällt. Dieses Verhalten unterscheidet die Dimethylolverbindung des Harnstoffs scharf von der Monomethylolverbindung, deren wässerige Lösung durch verdünnte Salzsäure momentan unter Ausscheidung eines amorphen flockigen Körpers verändert wird.

Im übrigen zeigt der Dimethylolharnstoff das typische Verhalten der Säureamid-N-methylole. Beim Erhitzen tritt Formaldehydgeruch auf, dem sich bald durch weitergehende Zersetzung basische Gerüche beimengen; Tollenssche Silberlösung wird nach einiger Zeit reduziert.

0,1336 g gaben 0,1471 g CO_2 und 0,0809 g H_2O
0,1120 g gaben 23,7 ccm N bei 17,5° und 724 mm.

Für $C_3H_7N_2O_3$

Ber.:	Gef.:
C = 29,97%	C = 30,02%
H = 6,71%	H = 6,77%
N = 23,37%	N = 23,39%.

Verhalten des Dimethylolharnstoffs gegen verdünnte Salzsäure.

Zu einer Lösung von 5 g Dimethylolharnstoff in 100 ccm Wasser wurden 0,5 ccm $\frac{2}{1}$ normaler Salzsäure gegeben. Nach etwa 4 Stunden beginnt sich die bis dahin klare Flüssigkeit zu trüben und scheidet allmählich einen weißen amorphen Niederschlag, zuletzt auch feine irisierende Häutchen ab. Nach 2 Tagen wurde das Ausgefallene abfiltriert, mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion, dann mit Alkohol und Äther nachgewaschen, worauf 2,7 g eines staubfeinen, reinweißen Pulvers zurückbleibt. Das Filtrat riecht deutlich nach Formaldehyd.

Der Körper gleicht in Aussehen und Verhalten vollkommen dem aus Monomethylharnstoff unter denselben Verhältnissen erhaltenen Produkt. Sein Zersetzungspunkt liegt ebenfalls bei 260°.

0,1479 g gaben 0,1866 g CO_2 und 0,0818 g H_2O.
0,1999 gaben 64 ccm N von 19°.

Hieraus C = 34,41 %
H = 6,19 %
N = 35,03 %.

Base $C_{18}H_{33}N_{13}O_{12}$?

10 g Dimethylolharnstoff werden in 30 ccm Wasser gelöst und unter Umschütteln solange konzentrierte Salzsäure zugegeben, bis der zuerst entstehende käsige Niederschlag wieder in Lösung geht. (Man braucht im ganzen etwa 70 ccm Salzsäure von 38 %.) Ist zu wenig Säure zugesetzt worden, so scheidet sich in den nächsten Tagen eine Gallerte ab, die durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure, eventuell unter Erwärmen wieder in Lösung gebracht wird.

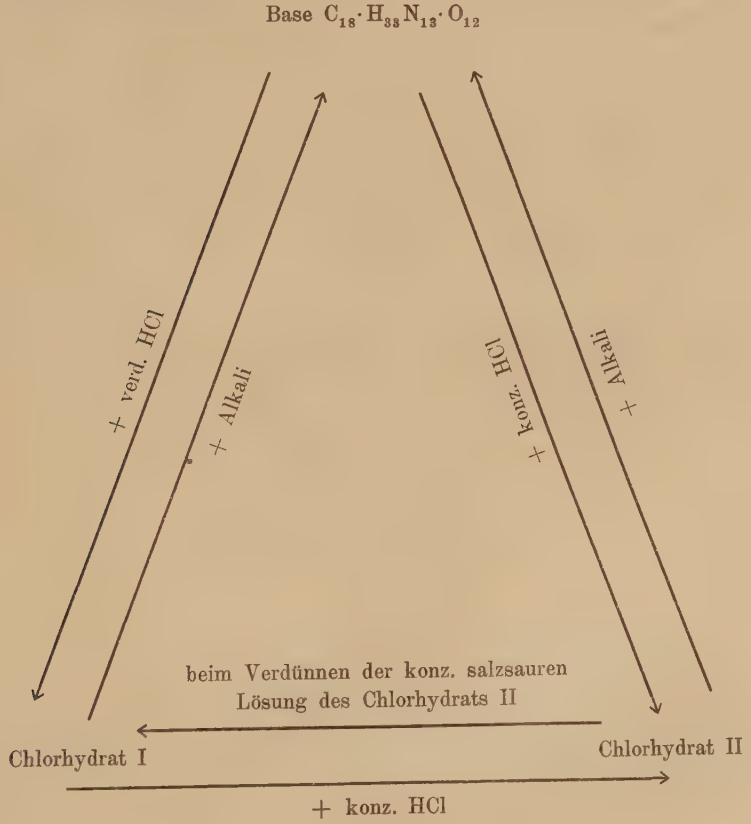
Nach etwa 3 Wochen scheiden sich aus der klaren Flüssigkeit stark lichtbrechende, rhombische Prismen ab, deren Menge allmählich zunimmt. Nach weiteren 3 Wochen wurde abfiltriert und die Kristalle (ca. 4 g) zuerst mit konzentrierter, dann mit schwächerer Salzsäure, zuletzt mit reinem Wasser nachgewaschen. Die Substanz ist äußerst unbeständig: beim Herausnehmen aus der stark salzsauren Mutterlauge oder beim Verdünnen derselben werden die glashellen Kristalle sofort trübe und beim Waschen porzellanartig undurchsichtig. An eine Analyse der Verbindung war daher nicht zu denken.

Wenn man die gewaschenen Kristalle in konzentrierter Salzsäure löst und die Lösung vorsichtig mit soviel Wasser verdünnt, daß noch keine Ausscheidung stattfindet, so fällt beim Neutralisieren mit Soda oder Natronlauge ein aus prismatischen Nädelchen bestehender flockiger Niederschlag, der das Verhalten einer Base zeigt. In reinem Wasser auch beim Erwärmen unlöslich, löst er sich darin nach Zusatz von Salzsäure und aus der erkalteten Lösung kristallisiert sein Chlorhydrat in irisierenden rautenförmigen Blättchen. Aus diesem Salz, das wir das „Chlorhydrat I“ nennen wollen, läßt sich mit Alkali die Base wieder in Freiheit setzen; andererseits gibt die Lösung des Chlorhydrats I in warmer,

konzentrierter Salzsäure beim Erkalten die charakteristischen, rhombischen Prismen der oben erwähnten unbeständigen Verbindung. Umgekehrt lassen sich aus der konzentriert chlorwasserstoffsauren Lösung der letzteren durch Verdünnen mit Wasser die rautenförmigen Blättchen des Chlorhydrat I erhalten.

Diesem Verhalten nach ist jene, nur in konzentrierter Salzsäure beständige Verbindung (cf. S. 58) ein säurereicheres Salz der Base $C_{18}H_{33}N_{13}O_{12}$, das wir mit Chlorhydrat II bezeichnen wollen.

Zur besseren Übersicht seien im folgenden Schema die genetischen Beziehungen der 3 Körper noch einmal kurz zusammengestellt:



Chlorhydrat I verliert im Vakuumexsikkator Salzsäure, an der Luft ist es beständig. Es läßt sich aus Wasser umlösen, wenn man zu hohes Erhitzen vermeidet. In kaltem Wasser ist es schwer löslich. Aus einer mehrfach umkristallisierten Portion wurde die Base zur Analyse in Freiheit gesetzt. Da kein Lösungsmittel dafür gefunden werden konnte, mußte das lediglich durch Waschen mit Wasser, Alkohol und Äther gereinigte Rohprodukt, weiße, seideglänzende Nädelchen, zur Analyse gebracht werden. Die Analysenwerte und die daraus errechnete Bruttoformel sollen daher nur unter größtem Vorbehalt mitgeteilt werden:

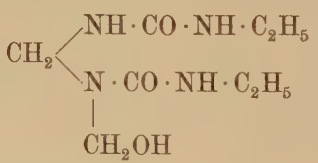
0,1075 g gaben 0,1360 g CO_2 und 0,0518 g H_2O.
0,1141 g gaben 29,1 ccm N bei 12° und 728 mm Druck.
0,1110 g gaben 28,5 ccm N bei 12° und 727 mm Druck.

Für $C_{18}H_{33}N_{13}O_{12}$

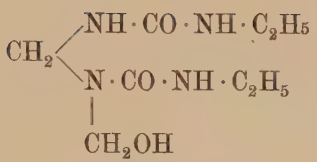
Ber.:	Gef.:	
C = 34,63 %	C = 34,50 %	
H = 5,40 %	H = 5,39 %	
N = 29,26 %	N = 29,13	N = 28,97.

Die Lösung der Base in starker Salzsäure gibt mit Quecksilberchlorid einen gut kristallisierenden Niederschlag.

N-Methylolmethylenbismono-aethylharnstoff.



Die Einwirkung von Formaldehyd auf Monoaethylharnstoff in alkalischer Lösung scheint unter Bildung mehrerer Kondensationsprodukte zu verlaufen. Doch gelang es aus den bei verschieden gewählten Bedingungen erhaltenen Reaktionsprodukten stets nur den Körper:



zu isolieren. Der intermediär wohl entstehende Methylolmonoaethylharnstoff konnte auch bei sofortiger Wiederentfernung des Kondensationsmittels nicht gefaßt werden.

Der N-Methylolmethylenbismonoaethylharnstoff wurde am reinsten nach folgendem Verfahren erhalten:

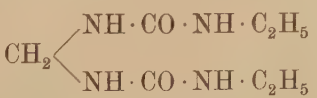
4 g Aethylharnstoff werden in eine Lösung von 0,1 g Baryumhydroxyd in 5,4 ccm Formaldehyd von 37,4 % eingetragen und bis zur Lösung kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Im Exsikkator erstarrt die Reaktionsflüssigkeit allmählich zu einem sirupösen Brei kleiner Nädelchen. Das Rohprodukt wurde zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert und stellt schließlich ziemlich große, seidenglänzende Nadeln vor, die bei 168—170 ° unter Zersetzung schmelzen.

In Wasser ist die Verbindung leicht löslich, in kaltem Alkohol ziemlich schwer, in den übrigen organischen Lösungsmitteln merklich nicht löslich. Beim Erhitzen gibt sie Formaldehyd ab.

0,1066 g gaben 24,2 ccm bei 12,5 ° und 730 mm Druck,
0,1008 g gaben 0,1634 g CO_2 und 0,0764 H_2O.

Berechnet für $C_8H_{18}N_4O_3$:	Gef.:
C = 43,98 %	C = 44,21 %
H = 8,30 %	H = 8,48 %
N = 25,73 %	N = 25,86 %

Methylenbismonoaethylharnstoff.



2 g Aethylharnstoff wurden in 0,9 ccm Formaldehyd von 37,4 % unter Erwärmen gelöst und 1 Tropfen konz. Salz-

säure der noch warmen Lösung zugegeben. Fast momentan beginnt die Ausscheidung eines weißen Niederschlags und unter starker Wärmeentwicklung erstarrt das ganze zu einem anscheinend amorphen Brei.

Die Masse wird zur Entfernung der Salzsäure scharf abgepreßt und mit viel Aceton gewaschen. Aus Alkohol kleine Nadeln vom Schmelzpunkt 204°.

Denselben Körper, jedoch, wie die Analyse zeigte in unreinerem Zustand, erhält man beim Versetzen der wässerigen Lösung der Komponenten mit Essigsäure oder verdünnter Salzsäure. Die Abscheidung erfolgt viel langsamer und das Produkt ist gleich deutlich kristallinisch. Die so gewonnene Verbindung kristallisiert merkwürdigerweise nicht mehr in Nadeln, sondern scheidet sich nach noch so oftem Umlösen aus Alkohol stets in stark glänzenden Blättchen aus, die jedoch denselben Schmelzpunkt und die gleiche Löslichkeit zeigen wie die nach obigem Verfahren erhaltenen Nadeln.

Der Methylenbismonoaethylharnstoff ist unlöslich in Essigester, Äther, Aceton, Benzol, Gasolin; löslich in Alkohol, weniger in Wasser; sehr leicht löslich in verdünnten und konzentrierten Säuren und aus diesen Lösungen mit Soda unverändert wieder fällbar. Dies Verhalten charakterisiert ihn als schwache Base.

0,1795 g gaben 48,6 ccm N v. 13° und 718 ccm Druck
0,0987 g gaben 0,1628 g CO_2 und 0,0788 g H_2O.

Für $C_7H_{16}N_4O_2$

Ber.:	Gef.:
C = 44,68%	C = 44,98%
H = 8,51%	H = 8,93%
N = 29,79%	N = 30,20%.

Pikrat des Methylenbismonoaethylharnstoffs.

Versetzt man die wässerige oder alkoholische Lösung des Methylenbismonoaethylharnstoffs mit einer Auflösung von Pikrinsäure, so kristallisiert beim Verdunsten das rotgelbe

Pikrat der Base. Dasselbe ist leicht löslich in Alkohol und Essigester, weniger in Äther, Aceton und Wasser. Aus seiner Lösung in Essigester wird es durch Äther in kleinen verfilzten Nädelchen gefällt, die bei 115 bis 116° unzersetzt schmelzen.

N-Methylol-aa-Dimethylharnstoff.

10 g Dimethylharnstoff werden mit einer Lösung von 0,5 g Baryumhydrat in wenig Wasser übergossen und allmählich 9,1 ccm 37,4prozentigen Formaldehyds zugetropft. Zum Schluß wird die entstandene Lösung 3 Min. auf dem Wasserbade gelinde erwärmt. Sobald kein freier Formaldehyd mehr nachzuweisen ist, wird das Kondensationsmittel auf bekannte Weise ausgefällt und das überschüssige Wasser im Exsikkator verdunstet. Der Rückstand wird mit warmem Essigester und etwas Alkohol extrahiert, das Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt (ca. 10 g) 5—6mal aus Alkohol umgelöst. Reiner Methylol-aa-Dimethylharnstoff schmilzt bei 110°.

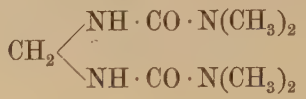
Aus seiner Lösung in Essigester scheidet er sich in ziemlich langen Nadeln, aus Alkohol in Täfelchen ab. Die Verbindung ist in Wasser leicht löslich und gibt beim Erhitzen Formaldehyd ab.

0,1827 g gaben 0,2739 g CO_2 und 0,1436 g H_2O
0,1728 g gaben 37,77 ccm N bei 712,5 mm und 17°.

Für $C_4H_{10}N_2O_2$

Ber.:	Gef.:
C = 40,62%	C = 40,89%
H = 8,53%	H = 8,79%
N = 23,77%	N = 23,70%.

Methylenbis-aa-dimethylharnstoff.



2 g aa-Dimethylharnstoff werden in wenig Wasser gelöst, 0,9 ccm 37,4% Formaldehyd zugegeben und das Ganze mit 1 ccm verdünnter Salzsäure angesäuert. Nachdem die Flüssigkeit 8 Tage im verschlossenen Gefäß gestanden, wurde sie im Exsikkator zur Trockene gebracht.

Zur Analyse wurde das derbkristallinische Rohprodukt aus einem Gemisch von Essigester und Chloroform umgelöst, wobei man zweckmäßig folgendermaßen verfährt: Der Körper wird mit viel Essigester und soviel Chloroform übergossen, daß er beim Erwärmen leicht in Lösung geht; nunmehr wird wieder solange Chloroform, in dem er äußerst leicht löslich ist, weggekocht, bis sich in der Hitze Kristalle abscheiden. Beim Erkalten kristallisiert dann der Methylenbis-aa-Dimethylharnstoff in kurzen, prächtig ausgebildeten, rhombischen Prismen, vom Schmelzpunkt 183,5—184°.

Aus der Mutterlauge fällt mit Äther oder Essigester ein Körper von anderem Habitus: feine, weiße Nadeln, die nicht weiter untersucht wurden.

Der Methylenbis-aa-Dimethylharnstoff ist leicht löslich in Alkohol und Wasser; ziemlich leicht in Aceton, sehr leicht in Chloroform, unlöslich in Äther und Benzol.

0,1898 g gaben 52,6 ccm N bei 21° und 721 mm Druck
0,2186 g gaben 0,3574 g CO_2 und 0,1688 g H_2O.

Für $C_7H_{16}N_4O_2$

Ber.:	Gef.:
C = 44,62%	C = 44,59%
H = 8,56%	H = 8,64%
N = 29,83%	N = 29,89%.

N-Methylol-ab-dimethylharnstoff.

$$CH_3 \cdot NH \cdot CO \cdot N \cdot CH_3$$
$$\diagdown$$
$$CH_2OH$$

2 g symmetrischer Dimethylharnstoff werden mit einer Lösung von 0,05 g Baryumhydroxyd in 1 ccm Wasser übergossen und mit 0,9 ccm Formaldehyd von 37,4% (= 1 Mol. CH_2O) kurze Zeit gelinde erwärmt. Nachdem man sich mittelst Tollensscher Lösung überzeugt hat, daß die Reaktion beendet, wird das Kondensationsmittel durch Kohlensäure ausgefällt und das überschüssige Wasser im Exsikkator verdunstet.

Dem noch mit Baryumkarbonat verunreinigten Rückstand wird die Methylolverbindung mit heißem Essigester entzogen und das aus den filtrierten Extrakten durch Verdunsten gewonnene Rohprodukt aus dem gleichen Solvens umkristallisiert.

Man erhält so 1,9 g der neuen Verbindung in Prismen vom Schmelzpunkt 92—93°.

Der stark hygroskopische Körper ist unlöslich in Äther, Benzol, Gasolin; löslich in Aceton, Essigester und Chloroform; leicht löslich in Wasser und Alkohol.

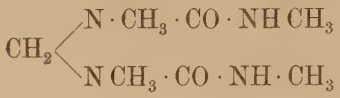
Beim Erhitzen im Röhrchen wird Formaldehyd abgespalten; Tollenssche Lösung wird fast momentan reduziert.

0,1933 g gaben 42,6 ccm N von 20,5° und 719 mm Druck
0,1985 g gaben 0,2933 g CO_2 und 0,1527 g H_2O.

Für $C_2H_{10}N_2O_2$

Ber.:	Gef.:
C = 40,62%	C = 40,30%
H = 8,53%	H = 8,61%
N = 23,77%	N = 23,77%.

Methylenbis-ab-dimethylharnstoff.



Man löst 2 g symmetrischen Dimethylharnstoff in 0,9 ccm Formaldehyd von 37,4% und säuert mit 2 Tropfen verdünnter Salzsäure an. Nach 24 Stunden wird die klar gebliebene Flüssigkeit im Exsikkator zur Trockene gebracht und das Rohprodukt aus Chloroform-Essigester umkristallisiert. Man erhält so Prismen vom Schmelzpunkt 149—151°.

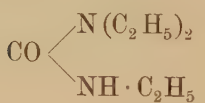
Die Verbindung zeigt die gleichen Löslichkeitsverhältnisse wie der isomere Methylenbis-aa-Dimethylharnstoff.

0,1360 g gaben 38,2 ccm N bei 22° und 717,5 mm Druck
0,1893 g gaben 0,3079 g CO_2 und 0,1465 g H_2O.

Für $C_7H_{16}N_4O_2$:

Ber.:	Gef.:
C = 44,62%	C = 44,36%
H = 8,56%	H = 8,66%
N = 29,83%	N = 29,97%.

Triaethylharnstoff.



Da die von Würtz[1]) für Triaethylharnstoff angewendete Darstellungsmethode infolge der umständlichen Beschaffung und unangenehmen Handhabung des dabei benötigten Methylkarbonimids wenig empfehlenswert erschien, versuchte ich Triaethylharnstoff aus dem leicht zugänglicheu Diaethylharnstoffchlorid und Aethylamin zu gewinnen.

[1]) Répert. chimie pyre (1862) 4, 199.

Zu einer Lösung von 5,2 g Aethylamin in 30 ccm Äther wurden unter Umschütteln und starkem Kühlen 7,7 g Diaethylharnstoffchlorid, mit 30 ccm Äther verdünnt, zugetropft. Während des Eintropfens scheidet sich schon salzsaures Aethylamin ab, zum Schluß erstarrt die Flüssigkeit fast vollkommen. Man läßt nun das Reaktionsgemisch in einem mit Chlorcalciumrohr versehenen Gefäß (nicht luftdicht verschlossen!) 2 Tage lang stehen.

Darauf wird mit Essigester verdünnt, aufgekocht und vom Aethylaminchlorhydrat abgesaugt. Dieses wird noch einige Male mit kochendem Essigester extrahiert. Die vereinigten Filtrate hinterlassen beim Abdestillieren des Lösungsmittels fast reinen Triaethylharnstoff, der aus Gasolin in derben Prismen vom Schmelzpunkt 65° anschießt. Die Ausbeute beträgt 7,8 g.

Bei Versuchen, Triaethylharnstoff mit Formaldehyd in alkalischer oder saurer Lösung zu kondensieren, konnte stets nur unveränderter Triaethylharnstoff zurückgewonnen werden.

Curriculum vitae.

Verfasser der vorliegenden Arbeit wurde am 11. Dezember 1880 zu Moskau (Rußland) als Sohn des Kaufmanns Adolf Hamburger und dessen Ehefrau Sophie geb. Isner geboren. Nach Absolvierung des k. Maximiliansgymnasiums zu München im Juli 1899 bezog er zunächst die Technische Hochschule zu München um Architektur zu studieren, wandte sich jedoch im 2. Semester dem Studium der Chemie an der Universität München zu. Nach genügter Militärpflicht (1900—1901), arbeitete Verfasser vom Oktober des Jahres 1901 an stets an der Universität München in dem Laboratorium des Geheimen Rates Prof. Dr. Ritter von Baeyer, wo er nach bestandenem Verbandsexamen und Ergänzungsprüfung auch die vorliegende wissenschaftliche Arbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Einhorn in der organischen Abteilung des Laboratoriums ausführte.